Aus dem Hygienischen Institut der Universität Freiburg i./Br.

Über bakteriellen Antagonismus und die gegenseitige Beeinflussung von Infektionen

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
vorgelegt der Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwig-Universität zu Freiburg i./Br.

von

Elisabeth Nothen
aus Essen (Ruhr)

1 9 3 5

Druck von R. Nischkowsky · Breslau 1

Dekan der medizinischen Fakultät: Prof. Dr. K a p f h a m m e r.

Referent: Privatdozent Dr. E. Z i m m e r m a n n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Literatur-Verzeichnis.

Albrecht: zit. nach Löwy.
Alivisatos: Zentralblatt für Bakt. Band 94 — 1925 — S. 66.
Allen: Ref. Zentralblatt für Bakt. Band 44 (Ref.) — 1909 — S. 182.
Alonzo: Ref. in Baumg. Ber. 1896 — S. 175.
Amelung: Münch. med. Wochenschrift — 1919 — S. 1321.
Arneth: Klin. Wochenschrift — 1931 — S. 497.
Aschner: Klin. Wochenschrift — 1931 — S. 1525.
Aschoff: Deutsche med. Wochenschrift — 1902 — S. 437.
Ascoli: Ann. de l'Jnst. Past. Band 47 — 1931 — S. 29.
Avery und Dubos: zit. nach Etinger-Tulczynska.
Bassler: Ref. im Zentralblatt f. Bakt. Band 48 (Ref.) 1911 — S. 670.
Batunin, Wainstein und Dertschinsky: Dermatolog. Wochenschr. Bd. 91 — 1930 — S. 1045.
Bayer: zit. nach Schwimmer.
Belin: zit. nach Gildemeister und Helm.
Berthelot: Ref. im Zentralblatt für Bakt. Band 47 (Ref.) 1910 — S. 414.
Bieling und Oelrichs: Ztschr. f. Tbc. Bd. 69 — 1934 — S. 242.
Bienstock: Ref. im Zentralblatt für Bakt. Band 29 (Ref.) 1901 — S. 534.
Bienstock: Strasbourg Médical Nr. du 25. mars 1933.
Biett: zit. nach Schwimmer.
Blagovestschensky: Ann. de l'Jnst. Pasteur — 1890 — S. 689.
Blasius: zit. nach Bruns.
Bochalli: Münch. med. Wochenschrift — 1919 — S. 330.
Bouchard: C. r. de l'academie des sciences, Bd. 108 — 1889 — S. 713.
Braunstein: Zeitschrift für Krebsforschung, Band 29 — 1929 — S. 330.
Braunstein: Zeitschrift für Krebsforschung, 1931 — S. 230.
Breinl: Journ. of infect. Diseases, Bd. 42 — 1928 — S. 48.
Brudzinski: Jahrbuch der Kinderheilkunde, Band 52 — 1900 — S. 469.
Bruns: Beiträge zur klinischen Chirurgie, 3. Band — 1888 — S. 443.
Buchner: Münch. med. Wochenschrift — 1890 — S. 210.
Busch: zit. nach Bruns.
Busch: zit. nach Fehleisen.
Busch: zit. nach Lexer, Lehrbuch der Chirugie, Stuttgart, I. Band, 19. Auflage — 1931 — S. 233.
Busse: zit. nach Deutsch.
Busson: zit. nach Calmette und Saenz.
Calmette und Saenz: Ann. de l'Jnst. Pasteur — 1933 — S. 433.
Cantani: zit. nach Cimmino, ref. in Baumg. Ber. Bd. 2 — 1886 — S. 395.
Cantani: Ref. im Zentralblatt für Hygiene (Ref.) Bd. 32 — 1931 — S. 864.
Cazenave: zit. nach Schwimmer.
Charrin und Guignard: C. r. de l'acad. des sciences, Bd. 108 — S. 764.
Clark: zit. nach Koch und Krämer.
Clark, Zellmer und Stone: Ref. im Zentralblatt für Hygiene Bd. 2 (Ref.) — 1923 — S. 500.

Coley: Ref. im Zentralblatt für Bakt. Band 16 — 1894 — S. 986.
Conradi und Kurpjuweit: Münch. med. Wochenschrift — 1905 — S. 1761.
Correa Netto: zit. nach Kawamura.
Creischer: Deutsche med. Wochenschrift — 1919 — S. 323.
Cruveilhier, Nicolau und Kopciowska: C. r. de la Soc. de Biol. Bd. 107 — 1931 — S. 212.
Dachne: zit. nach Schwimmer.
Daels: Archiv für Hygiene Band 72 — 1910 — S. 256.
Dattner: Moderne Therapie der Neurosyphilis, I. Auflage Wien — 1933 — S. 77 ff.
Delorme und Anderson: C. r. de la Soc. de Biol. Bd. 98 — 1928 — S. 1183.
Deutsch: Münchener med. Wochenschrift — 1919 — S. 464.
van Diermen: zit. nach Gildemeister und Helm.
Dobrwotski: Ref. Zentralblatt für Bakt. Bd. 48 (Ref.) — 1911 — S. 660.
Domarus: Grundriß der inneren Medizin Berlin — 1931 — S. 75.
Dreyfus und Mayer: Ref. in Dtsch. med. Wschr. — 1929 — S. 2080.
von Dungern: Zeitschrift für Hygiene Bd. 18 — 1894 — S. 177
Emmerich: Ref. in Baumg. Ber. Band 2 — 1886 — S. 393
Emmerich und Löw: Zeitschrift für Hygiene Bd. 31 — 1899 — S. 1.
Emmerich und Di Mattei: Fortschritte der Medizin Bd. 5 — 1887 — S. 653.
Etinger — Tulczynska: Zeitschrift für Hygiene Bd. 113 — 1932 — S. 762.
Falcone: Ref. in Baumgart. Ber. Bd. 2 — 1886 — S. 394.
Falk: Zentralblatt für Bakt. Band 55 — 1910 — S. 464.
Faltin: Zentralblatt für Bakt. Bd. 46 — 1908 — S. 6, S. 109 u. S. 222.
Fehleisen: Die Ätiologie des Erysipels, Berlin 1883.
Fibiger: zit. nach Faltin, Zentralblatt für Bakt. Bd. 46 — 1908 — S. 6.
Finger: zit. nach Kerl: Wiener klin. Wschr. — 1927 — S. 47.
H. Fischer: zit. nach Bruns.
Flora und Maffucci: Ref. in Baumg. Ber. Bd. 2 — 1886 — S. 205.
Fokke-Meursing: zit. nach Löwy.
Forster: Münch. med. Wochenschr. 1925 S. 2197.
Fournier: zit. nach Cannata und Mitra, Zentr. Bl. f. Bakt. Bd. 58 — 1911 — S. 160.
Frank: zit. nach Bruns.
Frei: Dermatolog. Wochenschr. Bd. 92 — 1931 — S. 842.
Freudenreich: Ref. in Baumgart. Ber. Bd. 4 — 1888 — S. 453.
Freudenreich: Ref. in Baumg. Jahresber. Bd. 5 — 1889 — S. 530.
Friedjung und Rubens: zitiert nach Löwy.
Frost: zit. nach Greer und Nyhan.
Fukuda: Zentralblatt für Bakt. Bd. 84 — 1920 — S. 516.
Fürst: Arb. aus dem Reichsgesundheitsamt Bd. 52 — 1920 — S. 93.
Gabritschewsky und Maljutin: Zentralblatt für Bakt. Bd. 13 — 1893 — S. 780.
Galliard: Bull. de la société des Pathologie exotique tome 21 — 1928 — S. 315.
Garré: Ref. in Baumg. Jahresber. Bd. 3 — 1887 — S. 406.
Gerhardt: zit. nach Aschner, klin. Wschr. 1931 — S. 1525.
Gildemeister und Helm: Zentralblatt für Bakt. Bd. 125 — 1932 — S. 405.
Glaesner: zit. nach Löwy.
Greer und Nyhan: Journ. of infect. Diseases Bd. 42 — 1928 — S. 525.
Grillo: Zentralblatt für Bakt. Bd. 128 — 1933 — S. 252.
Grütz: Dermatolog. Wochenschrift Band 92 — 1931 — S. 842.
Gundel: Zentralblatt für Bakt. Bd. 104 — 1927 — S. 463.
Gundel: Zentralblatt für Bakt. Bd. 116 — 1930 — S. 81.
Gundel und Himstedt: Münch. med. Wochenschrift — 1925 — S. 1674.

Gundel und Kliewe: Zentralblatt für Bakt. Bd. 124 — 1932 — S. 519.
Gundel und Mayer: Ztbl. f. Bakt. Bd. 129 — 1933 — S. 305.
Hallas: zit. nach Löwy.
Hauer: zit. nach Veiel.
Hebra: zit. nach Bruns.
Hessel: Inaugural-Dissertation Freiburg — 1931.
Hidaka: Zeitschrift für Imm. Forschung Bd. 17 — 1913 — S. 443.
Hippokrates: zit. nach Löffler. Dtsch. med. Wschr. 1901 — S. 725.
Hirayama: Zeitschr. für Imm. Forschung Bd. 68 — 1930 — S. 218.
Hochwald und Saxl: Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 52 — 1932 — S. 260.
Hoffmann: zit. nach Bruns.
Hueppe und Wood: Berliner klin. Wochenschr. — 1889 — S. 347.
Jeannin: zit. nach Prausnitz, Hdbch. d. patholog. Mikroorg. Bd. III — 1928 — S. 545.
Joseph: Klin. Wochenschrift — 1926 — S. 1466.
Kawamura: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 120 — 1931 — S. 59.
Klein: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 13 — 1893 — S. 426.
Koch und Krämer: Zentr.-Bl. f. Bakt. Bd. 123 — 1931 — S. 308.
R. Koch und Petruschky: Zeitschr. f. Hygiene Bd. 23 — 1896 — S. 477.
Kolle-Hetsch: Experim. Bakteriologie 4. Auflage — 1916 — S. 102 ff.
Kopakzewsky und Rosnowschi: zitiert nach von Zavagli.
v. Kopff: zit. nach Aschner.
Kritschewski: Klin. Wochenschrift Bd. 8 — 1929 — S. 1259.
Kudicke, Feldt und Collier: Zeitschr. f. Hygiene Bd. 102 — 1924 — S. 135.
Kyrle: Wiener klin. Wochenschrift — 1924 — S. 1105.
Lancereaux: zit. nach Schwimmer.
Lange: Dtsch. med. Wchschr. — 1932 — S. 399.
Lange und Wethmar: Ztschr. f. Hyg. Bd. 110 S. 465.
Löffler: Mitt. aus d. kaiserl. Gesundh. Amt Bd. 1 — 1881 — S. 134.
Löffler: Dtsch. md. Wchschr. — 1901 — S. 725.
Löffler und Frosch: Dtsch. med. Wchschr. — 1898 — S. 80.
Löhr: Klin. Wchschr. 1927 S. 187.
Loeser: Ztbl. f. Gyn. — 1920 — S. 417.
Löwy: Med. Klin. — 1921 — S. 1195.
Manteufel: Berliner klin. Wchschr. — 1906 — S. 313.
Marchand: zit. nach Deutsch.
Margulies und Dembskaja: Ref. im Ztbl. f. Bakt. Bd. 44 (Ref.) — 1909 — S. 15.
Martenstein und Ledermann: Klin. Wchschr. — 1927 — S. 299.
Mauriac: zit. nach Schwimmer.
Metschnikoff: Ref. in Baumg. Jahresber. Bd. 10 — 1894 — S. 390.
Metschnikoff: zit. nach Nissle, Münch. med. Wchschr. 1929 — S. 1745.
Metzger: Ztschr. f. Imm. Forschg. Bd. 47 — 1926 — S. 545.
Mohr: Arch. f. Hyg. Bd. 111 — 1934 — S. 197.
Morgenroth, Biberstein und Schnitzer: Dtsch. med. Wchschr. — 1920 — S. 337.
Moro: Münch. med. Wchschr. — 1906 — S. 2001.
Müller: zit. nach Löwy.
Münch-Séegard: zit. nach Löwy.
Muir, Landemann, Roy und Santra: Indian Journal of Medical Research Bd. 11 — 1923/24 — S. 543.
Munter: Ztbl. f. Hyg. Bd. 23 — 1931 — S. 1.
Naepli: zit. nach Veiel.
Neuber: Wiener klin. Wchschr. — 1930 — S. 1165.
Neuda: zit. nach Löwy.
Nicolau: Compt. rend. de la Soc. d. Biol. Bd. 96 — 1927 — S. 36.

Ninni und Monaldi: Compt. rend. de la Soc. de Biol. Bd. 107 — 1931 — S. 1246.
Nissle: Hyg. Rundschau Bd. 14 — 1904 — S. 1039.
Nissle: Arch. f. Hyg. Bd. 53 — 1905 — S. 181.
Nissle: Dtsch. med. Wchschr. — 1916 — S. 1181.
Nissle: Dtsch. med. Wchschr. — 1925 — S. 1809.
Nissle: Münch. med. Wochenschrift — 1929 — S. 1745.
Nissle: Klin. Wochenschrift — 1932 — S. 1456.
North und Goodale: zit. n. Prausnitz, Hdbch. d. pathog. Mikroorg. Bd. III — 1928 — S. 545.
Nukada und Kako: Klinische Wochenschrift — 1929 — S. 2143.
Nukada und Kako: Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 67 — 1930 — S. 83.
Ohnawa: Ref. im Zentr.-Bl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 11 — 1924 — S. 147.
Page: Diphtheria-bacillus carrier. Ref. im Zentralblatt f. Bakt. (Ref.) Bd. 49 — 1911 — S. 628.
Pasteur: zit. nach Calmette und Saenz, Ann. de l'Jnst. Past. 1933 — S. 433.
Pasteur et Joubert: Charbon et Septicémie, C. r. de l'Acad. des sciences T. 85,1 — 1877 — S. 101.
Pavone: Ref. in Baumg. Ber. Bd. 3 — 1887 — S. 406.
Pawlowsky: Archiv f. patholog. Anatomie Bd. 108 — 1887 — S. 494.
Pearce: zit. nach Breinl, Journal of infections Diseases Bd. 42 — 1928 — S. 48.
Pearl: zit. nach Rössle.
Petrovsky: zit. nach Schwimmer.
Pfeiffer und Issaeff: Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17 — 1894 — S. 355.
Pinard, Rabut, Girand, Abricosoff: Bulletin de la Soc. franc. de la dermatologie. Bd. 36 — 1929 — S. 648.
Plaut und Steiner: zit. nach Dattner.
Plenio: zit. nach Bruns.
Rabinowitsch und Kempner: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34 — 1903 — S. 804.
Van der Reis: Ref. im Zentr.-Bl. f. Bakt. Bd. 75 (Ref.) 1923/24) — S. 446.
Reiter: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 125 — 1932 — S. 394.
Rettger: zit. nach Nissle, Münch. med. Wochenschr. 1929 — S. 1745.
Ricord: zit. nach Bruns.
Ricord und Després: zit. nach Fehleisen.
Rodet, Rubinstein und Bader: Ref. im Zentr.-Bl. f. Bakt. Bd. 47 (Ref.) — 1910 — S. 311.
Rössle: Deutsche med. Wochenschr. — 1932 — S. 163.
Rokitansky: zit. nach Rössle.
Rolly: zit. nach Veiel.
Roos: Münch. med. Wochenschrift — 1900 — S. 1481.
Rosenthal: Ref. im Zentralblatt f. Bakt. (Ref.) Bd. 46 — 1910 — S. 614.
Rosenthal: Ref. im Zentralblatt f. Bakt. Bd. 49 (Ref.) — 1911 — S. 643.
Rosenthal: Ref. im Zentralblatt f. Bakt. Bd. 49 (Ref.) — 1911 — S. 717.
Rosenthal: zit. nach Cannata und Mitra, Zentralblatt f. Bakt. Bd. 58 — 1911 — S. 160.
Rovsing: zit. nach Faltin.
Rubinstein: Klin. Wochenschrift Bd. 9 — 1930 — S. 1221.
Sabatier: zit. nach Schwimmer.
Salama: zit. nach Baumg. Ber. Bd. 2 — 1886 — S. 395.
Schäfer: Münch. med. Wochenschr. — 1890 — S. 468.
Schein: Ref. in Hyg. Rundschau Bd. 18 — 1908 — S. 714.
Schiavone: zit. nach Calmette und Saenz.
Schiller: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 91 — 1924 — S. 68.
Schiller: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 92 — 1924 — S. 124
Schiller: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 94 — 1925 — S. 64.

Schiller: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 96 — 1925 — S. 54.
Schilling: zit. nach Dattner.
Schilling und Califano: Zentralblatt f. Bakt. Bd. 119 — 1930 — S. 244.
Schloßberger und Prigge: Mediz. Klin. — 1926 — S. 1227.
Schloßberger und Wichmann: Zentr.-Bl. f. Hyg. Bd. 109 — 1929 — S. 493.
R. Schmidt: zit. nach Löwy.
Schmidt-Ott: Münch. med. Wochenschrift — 1927 — S. 1488.
Schreus: Dermatolog. Wochenschrift Bd. 83 — 1926 — S. 1885.
Schreus: Klin. Wochenschrift — 1926 — S. 2070.
Schwimmer: Wiener medizin. Presse — 1888 — S. 470.
Silberschmidt und Schoch: Ann. de l'Jnst. Past. — 1920 — S. 669.
Silvestri: zit. nach Löwy.
Sobernheim: Hyg. Rundschau — 1893 — S. 997.
Sormani: zit. nach Baumg. Ber. Bd. 2 — 1886 — S. 395.
Spronck: ref. in Baumg. Ber. Bd. 8 — 1892 — S. 573.
Spronck: Ref. in Baumg. Ber. Bd. 8 — 1892 — S. 573.
Straßberg: zit. nach Löwy.
Sugg, Neill: ref. im Ztbl. f. Hyg. Bd. 20 — 1929 — S. 818.
Takami: Acta Dermatologica, Vol. 20 — 1932 — S. 125.
Teutschlaender: Klin. Wchschr. — 1929 — S. 1606.
Teutschlaender: Ztschr. f. Krebsforschg. Bd. 30 — 1930 — S. 498.
Teutschlaender: Ztbl. f. Bakt. Bd. 122 — 1931 — S. 57.
Teutschlaender: Ztbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 28 — 1932 — S. 241.
Tezner und Straß: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 49 — 1931 — S. 1.
Tomaselli: ref. in Baumg. Ber. Bd. 2 — 1886 — S. 395.
Tomkins: ref. in Baumg. Ber. Bd. 3 — 1887 — S. 406.
Trautmann: Ann. d. l'Inst. Past. Bd. 21 — 1907 — S. 808.
Trnka: zit. nach Löffler, Dtsch. med. Wchschr. 1901 S. 725.
Tuscherer: Med. Klin. — 1931 — S. 1214.
Uhlenhuth: Beitr. zur Klin. d. Tbc. Bd. 67 — 1927 — S. 241.
Uhlenhuth: Ztschr. f. Tbc. Bd. 64 — 1932 — S. 135.
Uhlenhuth und Bieber: Ztschr. f. Imm. Forschg. Bd. 35 — 1923 — S. 311.
Uhlenhuth, Hübener und Woithe: Arb. aus dem kaiserl. Gesundh.-Amt Bd. 27 — 1908 — S. 256.
Uhlenhuth, Müller und Grethmann: Dtsch. med. Wchschr. 1927 Nr. 43.
Uhlenhuth, Müller und Hillenbrandt: Dtsch. med. Wchschr. 1929 Nr. 37.
Uhlenhuth, Müller und Hillenbrandt: Ztschr. f. Imm. Forschg. Bd. 65 — 1930 — Heft 1/2.
Uhlenhuth und Mulzer: Berliner klin. Wchschr. — 1911.
Uhlenhuth und Seiffert: Ztschr. f. Imm. Forschg. Bd. 69 — 1930 — S. 187.
Uhlenhuth und Woithe: Arb. aus dem kaiserl. Gesundh.-Amt Bd. 29 — 1908 — S. 403.
Urbain, Lanfranchi und Goret: Compt. rend. de la Soc. d. Biol. — 1911 — S. 208.
Vaiciuska: ref. im Ztbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 12 — — 1924 — S. 472.
Veiel: Münch. med. Wchschr. — 1923 — S. 796.
Vélu, Balozet und Zottner: Ref. im Zentralblatt f. Bakt. Bd. 104 (Ref.) — 1932 — S. 361.
Vinzent: Ann. de l'Jnst. Past. Bd. 41 — 1927 — S. 131.
Voigt: zit. nach Hochwald und Saxl.
Volkmann: zit. nach Bruns.
Wagner: Zeitschrift für Imm.-Forschg. Bd. 63 — S. 486.

Wagner und Breinl: Arch. f. Dermatologie und Syphilis, Bd. 153 — 1927 — S. 434.
Wagner-Jauregg: zit. nach Dattner.
Waibel: Lungentuberkulose durch Gesichtserysipel geheilt. Münch. med. Wochenschrift — 1888 — S. 841.
Weichbrodt: Deutsche med. Wochenschrift — 1925 — S. 1949.
Weichbrodt und Jahnel: Deutsche med. Wochenschrift — 1919 — S. 483.
Weigand: Ref. in Dermatolog. Wochenschrift Bd. 91 — 1930 — S. 1049.
Werther und Köster: Dermatolog. Wochenschrift Bd. 93 — 1931 — S. 1893.
Woodhead und Wood: C.r. de l'acad. des sciences, Bd. 109 — 1889 — S. 985.
Zagari: Ref. in Baumg. Ber. Bd. 3 — 1887 — S. 405.
Zavagli: C.r. de la Soc. de Biol. Bd. 99 — 1928 — S. 310.
Zavagli: Ann. de l'Inst. Past. Bd. 43 — 1929 — S. 537.
Zondek: Berliner klin. Wochenschrift — 1919 — S. 945.
Zuckermann und Minkewitsch: zit. nach Kamada, Zentr.-Bl. f. Bakt. Bd. 118 — 1930 — S. 316.

Die Literatur wurde bis März 1934 berücksichtigt.

I. Einleitung:

Es ist eine klinisch oft beobachtete und durch viele Tierexperimente gestützte Tatsache, daß zwei Infektionen, die einen Organismus gleichzeitig befallen, sich in verschiedener Weise gegenseitig beeinflussen können. Diese Beeinflussung kann in hemmendem oder förderndem Sinne einer der beiden Infektionen erfolgen. Zweifellos bedeutet in den meisten Fällen das Hinzutreten einer zweiten Infektion zu einer schon bestehenden eine Erschwerung des Krankheitsprozesses bezw. den letalen Ausgang einer Infektion, mit der der befallene Organismus unter anderen Umständen fertig zu werden pflegte. Am geläufigsten in dieser Hinsicht ist die ungünstige Beeinflussung einer Tuberkulose durch Infektionskrankheiten wie Masern, Keuchhusten. Indessen weiß auch jeder Kliniker von Beobachtungen zu berichten, bei denen eine Erkrankung unter dem Einfluß einer anderen Krankheit zur weitgehenden Besserung oder gar zur völligen Heilung gebracht wurde. Solche Beobachtungen wurden bestätigt durch unzählige Tierversuche, die seit einigen Jahrzehnten von einer großen Anzahl von Forschern angestellt wurden. Die Tatsache eines Bakterienantagonismus steht außer Zweifel, wenn auch von Kolle und Hetsch (1916) für die Mehrzahl der als Bakterienantagonismus beschriebenen Beobachtungen wichtige Einwände erhoben wurden. Diese Autoren glauben, daß antagonistische Wirkungen verschiedener Mikroorganismen bei einem Infektionsprozeß kaum vorkommen. Sie weisen insbesondere darauf hin, daß die Versuchstiere für diejenigen Bakterien verhältnismäßig wenig empfindlich sind, die bei den erwähnten Experimenten in erster Linie in Frage kamen, nämlich Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken. Demgegenüber ist zu betonen, daß auch noch zahlreiche andere, vielfach hochvirulente Bakterienarten verwandt wurden, deren hohe Virulenz auch für Tiere in Kontrollversuchen erwiesen wurde. Mit Recht weisen Kolle und Hetsch darauf hin, daß die durch vorherige Injektion von Infektionserregern erzielte allgemein erhöhte Resistenz des Körpers antagonistische Wirkungen vortäuschen kann; wie weit das der Fall ist, läßt sich oft nicht entscheiden. Pfeiffer und Issaeff (1894) konnten jedenfalls für die Sobernheim-Kleinschen Versuche (1893) (s. Kapitel XIX)

nachweisen, daß es nur eine unspezifische Resistenzerhöhung war, die als Bakterienantagonismus gedeutet wurde.

Da — trotz vieler Einwände — eine gelegentlich günstige Beeinflussung einer Infektion durch eine andere außer Zweifel steht, lag eine praktische Verwertung dieser Tatsache nahe. Die therapeutische Anwendung ist eine vielfache und teilweise außerordentlich erfolgversprechende. Das gilt vor allem für eine Immunisierung mit relativ harmlosen Bakterien gegen gefährliche Infektionen. Am aussichtsreichsten erscheint eine solche Immunisierung mit Hilfe eines dem pathogenen genetisch nahe verwandten, aber unschädlichen Mikroorganismus. Der Gedanke einer Immunisierung mit Heterobakterien stammt von Pasteur (1877), wurde dann von Löffler (1881) aufgenommen und von diesem und seinen Schülern bis heute eifrigst verfolgt. — Das vorliegende Referat soll darlegen, welche Versuche bisher in dieser Richtung unternommen wurden und mit welchem Erfolge.

Noch von einem anderen Gesichtspunkt aus könnte der Antagonismus der Mikroorganismen praktisch wichtig werden. In der Malariabehandlung ist heute eine therapeutische Maßnahme gegen die progressive Paralyse und andere syphilitische Erkrankungen vorhanden, die an Wirksamkeit von keinem anderen Therapeutikum erreicht wird. Ein weiterer Ausbau der Malariatherapie scheint aussichtsreich zu sein, wenigstens sprechen die in dieser Richtung gemachten Versuche — Behandlung der Frühstadien der Lues, Behandlung von Filariosen, multipler Sklerose etc. (s. Malaria-Kapitel) — in diesem Sinne. Ganz allgemein wird man da auf Erfolg hoffen dürfen, wo infolge einer chronischen Erkrankung die Abwehrkräfte des Körpers darniederliegen und es gelingt, diese durch eine akute Infektion zu stimulieren.

Es gibt sicher noch andere Gesichtspunkte, von denen aus man sich den Bakterienantagonismus nutzbar machen könnte. Das wird davon abhängen, wie man sich den Wirkungsmechanismus einer Infektion auf eine andere vorstellt.

Schließlich ist eine Kausaltherapie mit antagonistisch hochwertigen und unschädlichen Bakterien überall da möglich, wo infolge einer minderwertigen oder krankhaften Bakterienflora letztere die Ursache von krankhaften Störungen oder gefährlichen Zuständen ist (Dauerausscheider). Gerade auf diesem Gebiete sind bereits schöne Erfolge zu verzeichnen (Mutaflor, Bazillosan.)

Es war unmöglich, das Referat nach einem einheitlichen Gesichtspunkt zu ordnen, da es einerseits Mikroorganismen gibt, die sehr leicht der Einwirkung der verschiedensten Bakterien erliegen; andererseits manche Mikrobien einen

starken Antagonismus gegenüber vielen anderen Bakterien zeigen. Deshalb wurde in einem Teil der Kapitel ein starker Antagonist zugrunde gelegt, in anderen Kapiteln ein antagonistischer Schwächling.

Auch innerhalb der einzelnen Kapitel ließ sich ein bestimmtes Schema nicht durchführen. Soweit möglich wurden, manchmal nach einer historischen Einleitung, zuerst die vorliegenden Untersuchungen in vitro, dann die in vivo aufgeführt und zum Schluß eine gelungene bezw. mißlungene Immunisierung oder eine evtl. gelungene anderweitige therapeutische Anwendungsmöglichkeit angegeben. Wo sich eine solche Ordnung schlecht durchführen ließ, wurden die Arbeiten zwanglos in möglichst natürlicher Reihenfolge erwähnt bezw. kurz beschrieben.

Im allgemeinen sind nur die lebenden Erreger berücksichtigt. War in einzelnen Fällen die Wirkung der Bakterienprodukte identisch mit der der lebenden Erreger (Pyocyanase-Pyocyaneus), so wurde auch auf erstere kurz eingegangen. Ferner trat bisweilen an die Stelle der pathogenen Mikroorganismen deren Toxin (Diphtherie).

Die zahllosen Erklärungsversuche über den Wirkungsmechanismus zweier Infektionen aufeinander wurden kurz berücksichtigt. Die Wirkung der verschiedenen Mikroorganismen beruht gewiß in den einzelnen Fällen auf verschiedenen Faktoren. Höchstwahrscheinlich läßt sich eine Gruppe von Infektionen, die vorzugsweise durch direkten Antagonismus eines Bakteriums auf ein anderes wirkt, abtrennen von einer anderen Gruppe, in der eine Infektion die andere auf dem Umwege über den infizierten Organismus beeinflußt. Diese Überlegung liegt den Kapiteln XIII und XIV zugrunde.

II. Milzbrand.

Es gibt wohl keinen Mikroorganismus, der so leicht und schnell in vivo vernichtet wird durch andere Mikrobien wie der Milzbrandbazillus. Das mag der Grund sein, warum er der erste war, an dem überhaupt die Tatsache eines Bakterienantagonismus erkannt wurde. Diese außerordentlich wichtige Entdeckung ist Louis Pasteur zu verdanken. Man wollte lange Zeit den Milzbrandbazillus nicht als Erreger der von ihm erzeugten Septicämie anerkennen, weil er im Blute der an Milzbrand gestorbenen Tiere häufig nicht gefunden wurde. Obwohl Pasteur aus dem geronnenen Blute von Milzbrandkadavern die erste Mikrokultur des Milzbrandbazillus außerhalb des Tierkörpers erzielte, wurde die pathogene Bedeutung des Milzbrandbazillus immer wieder bestritten. Erst R. Koch gelang es, den endgültigen Beweis für die pathogene Bedeutung des Milzbrandbazillus zu erbringen, indem er Milzbrandbazillen

außerhalb des Tierkörpers in Kulturen züchtete und nach vielen Weiterzüchtungen damit bei anderen Tieren typischen Milzbrand hervorrufen konnte. Nachdem nun R. Koch die Ätiologie des Milzbrandes im Jahre 1876 auf einen sicheren Boden gestellt hatte, legte Pasteur 1877 in seiner Arbeit über „Charbon et Septicémie" in außerordentlich klarer Form auseinander, warum der Milzbrandbazillus im Blute der durch ihn eingegangenen Tiere meistens nicht gefunden wurde. Er bewies, daß in den ersten Stunden nach dem Tode eines an Milzbrand eingegangenen Tieres massenhaft Milzbrandbazillen in dessen Blut sind, daß dann aber die eindringenden Fäulniserreger — die Antagonisten — ihn rasch und vollständig zum Verschwinden bringen, sodaß bereits nach 24 Stunden die Fäulniskeime allein das Feld behaupten. Da die eingegangenen Tiere fast nie in den ersten 24 Stunden zur Sektion kamen, waren natürlich auch keine Milzbrandbazillen nachweisbar; daher die Trugschlüsse jener, die vor Pasteur den Milzbrand studierten. Pasteur belegte seine Behauptungen durch Experimente in vitro und in vivo: säte er in Urin, der ein ausgezeichneter Nährboden für den Anthrax darstellt, gleichzeitig mit dem Milzbrandbazillus andere aerobe Mikroorganismen ein, so entwickelte er sich nicht und ging bald zu Grunde. Auch konnte er in den Körper eines Tieres, das sehr empfänglich für Milzbrandkeime war, diese in großer Menge einführen; die Tiere gingen nicht zugrunde, wenn er ihnen gleichzeitig andere Bakterien injizierte. „Tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique", sagte er schon damals. Bald berichtete er über weitere Beobachtungen. Er hatte festgestellt, daß er gegen Colera geimpfte Hühner nicht mehr wie andere Hühner mit Milzbrand infizieren konnte und glaubte, Immunität gegen Milzbrand erzeugt zu haben mit Hilfe eines ganz andersartigen Mikroorganismus. In dem Brief, in dem er 1880 seinem Lehrer Dumas über diese Entdeckung berichtet, knüpft er kühne Hoffnungen an sie. Angeregt durch Pasteurs Entdeckungen, verimpfte Löffler (1881) Milzbrandbazillen auf 2 Kaninchen, die seit 6 bezw. 3 Monaten gegen Mäusesepticämie immun waren. Die Tiere starben zwar 2 Tage später als das Kontrolltier, zeigten aber bei der Sektion Milzbrandbefund. „Mäuse-Septicämie schließt Milzbrand somit durchaus nicht aus."

In den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts erschienen weitere Arbeiten über die Beeinflussung des Milzbrands durch andere Bakterien. Die Literatur über dieses Kapitel ist außerordentlich reichhaltig.

Es fällt auf, daß der Milzbrandbazillus in vivo viel leichter vernichtet wird als in vitro. Ob der Grund hierfür in der Sporenbildung der Milzbrandbazillen zu suchen ist, läßt sich nicht sagen. Gundel und Kliewe fanden in vitro kein unter-

schiedliches Verhalten von Milzbrandbazillen und Milzbrandsporen gegenüber der abtötenden Wirkung des Colibazillus. Blagovestschensky dagegen beobachtete unter dem Einfluß des Pyocyaneus nur eine Hemmung der Auskeimung, aber keine Abtötung der Sporen. Pawlowsky (1887) konnte milzbrandinfizierte Kaninchen durch Injektion von Streptokokken, Prodigiosus, Staphylokokken oder Pneumobazillen häufig am Leben erhalten, aber in der Kultur keinerlei Hemmung des Milzbrandbazillenwachstums durch die genannten andersartigen Keime nachweisen. Das Gleiche gilt für den virulenten Tuberkelbazillus und den B. C. G. (Hirayama 1930). Auch Silberschmidt und Schoch (1920) machten die Feststellung, daß die in vivo nachzuweisende hemmende Wirkung der von ihnen benutzten Bakterien in vitro nicht unbedingt zu bestehen braucht. Während z. B. der Pyocyaneus auch in der Kultur auf den Milzbrandbazillus wirkt, tut das der Friedländerbazillus nicht; letzterer wirkt in vivo sehr deutlich antagonistisch auf Milzbrand. Die hemmende Wirkung des Pyocyaneus auf Milzbrand hatte schon Blagovestschensky (1890) festgestellt. Er sah auf in Kreuzform mit beiden Mikrobien beimpften Platten nach 72 Stunden vom Kreuzungspunkt der beiden Kulturstriche ausgehend eine allmählich zunehmende Degeneration der Milzbrandbazillen eintreten. Übrigens zeigten sich auch sterilisierte Pyocyaneus-Kulturen wirksam, indem sie das Auskeimen von Milzbrandsporen verhinderten. Eine Auflösung der Milzbrandbazillen erfolgte auch durch die Emmerich-Löw'sche (1899) Pyocyanase, und zwar bei anaerober Aufbewahrung schneller als bei aerober (s. Pyocyaneus-Kapitel). Bei Verimpfung des Inhalts einer Milzbrandpustel wuchsen nach kurzer Zeit auf dem Nährboden nur noch Kokken (Tomkins 1889). Weiter erwiesen sich in vitro als Milzbrandantagonisten: der Typhusbazillus (Pavone 1887); der Choleravibrio (Gabritschewsky und Maljutin 1893) und das Bacterium coli (Gundel 1929 (s. Coli-Kapitel), Sanfelice (s. Coli-Kapitel).

Während die von Charrin und Guignard (1889) benutzte Milzbrandkultur Meerschweinchen in 3—4 Tagen tötete, gingen die mit Milzbrand-Pyocyaneus-Mischkulturen vorbehandelten Tiere erst nach 7—8 Tagen zugrunde (s. Pyocyaneus-Kapitel). Bouchard (1889) konnte durch Injektion von lebenden Pyocyaneus-Bazillen um die subkutane Injektionsstelle nach Milzbrandinfektion bei Kaninchen die Infektion hemmen und einige Tiere am Leben halten. Woodhead und Wood (1889) hatten das gleiche Resultat bei Anwendung von sterilen Pyocyaneus-Kulturen. Blagovestschensky konstatierte einen stärkeren Einfluß der lebenden als der sterilisierten Pyocyaneus-Kulturen (s. Pyocyaneus-Kapitel). Emmerich und Löw wiederum wandten nur ihre Pyocyanase an, da sie damit sämtliche Versuchstiere vor dem Milzbrandtode retten

konnten. Fukuda (1920) mußte sich mit der Feststellung einer antagonistischen Wirkung begnügen; retten konnte der Pyocyaneus keines seiner Versuchstiere. In den Versuchen von Silberschmidt und Schoch (1920) manifestierte sich — wie bei Blagovestschensky — der Antagonismus zwischen Pyocyaneus und Milzbrand — und das gilt mehr oder weniger für alle Erreger, die sie als wirksam herausfanden — in reiner Form nur, wenn die beiden Mikroorganismen zu gleicher Zeit an der gleichen Stelle inokuliert wurden. Viel weniger sicher war die Wirkung bei Injektion an verschiedenen Stellen. Eine acht Stunden nach der Milzbrandinfektion gesetzte Pyocyaneusimpfung war gänzlich unwirksam. Die einzelnen Tierarten gaben recht verschiedene Resultate. Am geeignetsten erwiesen sich Meerschweinchen. Bei geeigneter Versuchsanordnung konnte Pawlowsky ebenso wie v. Dungern (1894) sämtliche Versuchstiere durch Pneumobazillus Friedländer vor der Milzbrandinfektion schützen. Auch Buchner (1890) konnte dadurch manche Tiere retten, bei anderen den Tod hinauszögern; das Gleiche gelang Silberschmidt und Schoch (1920). Buchner will durch sterilisierte Pneumobazillen-Kulturen denselben schützenden Effekt erzielt haben wie mit lebenden. V. Dungern (1894) fand erstere viel weniger wirksam und Silberschmidt und Schoch sahen nicht die geringste therapeutische Wirkung dadurch. Emmerich (1886) erkannte zufällig, daß Erysipelkokken das Meerschweinchen vor der Milzbrandinfektion zu schützen vermögen. Pawlowsky bestätigt diese Tatsache. Die Erysipelkokken vernichten die Milzbrandkeime mit großer Geschwindigkeit. Emmerich und Di Mattei (1887) zeigten, daß subkutan beigebrachte Milzbrandbazillen nach 17 Stunden vollständig verschwunden sind, wenn dem Versuchskaninchen 24 Stunden vor der Milzbrandinjektion Erysipelkokken-Bouillonkultur in die Ohrenvene gespritzt wird. Ähnliche antagonistische Fähigkeiten zeigten Staphylokokken (Pawlowsky, Urbain, Lanfranchi und Goret — 1931; Gundel und Kliewe — 1932); ferner Colibakterien (Silberschmidt und Schoch, Gundel, Sanfelice) sowie das dem Coli verwandte Bac. lactis aerogenes (Gundel). Auch der Typhusbazillus vermag im Tierkörper eine gewisse Hemmungswirkung gegenüber dem Milzbrandbazillus auszuüben (Pavone, Silberschmidt und Schoch). Zagari (1887) gelang es durch die Verimpfung von Milzbrandbazillen, welche auf sterilisierten Cholerabazillen-Kulturen gewachsen waren, Kaninchen und Meerschweinchen refraktär gegen die Einwirkung der virulentesten Milzbrandstämme zu machen. Interessant ist, daß eine bestehende Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen oder mit B. C. G. eine Milzbrandinfektion unterdrücken kann (Hirayama 1930, s. Tuberkulose-Kapitel); Ninni und Monaldi 1931). Die durch den B. C. G. erzeugte allgemeine Resistenzerhöhung gegenüber

Infektionen wurde bei schwachen Milzbranddosen erst nach 28 Tagen deutlich, ein Beweis dafür, daß sie sich nicht durch einen bakteriellen Antagonismus in vivo erklären läßt (Ninni und Monaldi). Dazu steht in gewissem Widerspruch, daß Hirayama schon einige Tage nach der Impfung mit B. C. G. oder virulenten Tuberkelbazillen diese hemmende Wirkung feststellte. Jüngst isolierte Cantani (1931) aus einem Meerschweinchen einen Keim, der sehr wahrscheinlich zur Gruppe der Pseudotuberkulosebazillen gehört, und der sich in Meerschweinchen und Kaninchen als Antagonist des Milzbrandbazillus erwies. Alonzo (1896) konnte mit Schweinerotlaufbazillen die Milzbrandinfektion verhindern, Pawlowsky mit Prodigiosus. Fürst (1920) prüfte den Antagonismus zwischen Vakzine und Milzbrand. Dabei fand er, daß nur virulente anthraxhaltige Lapine bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Schutwirkung gegenüber der Anthraxinfektion auszuüben vermag, nicht dagegen avirulente Lapine. Diese Tatsache spricht nach Fürst dafür, daß es sich tatsächlich um einen Antagonismus zwischen den Pockenerregern und den Anthraxbazillen handelt. Fukuda sah einen verlangsamten Verlauf der Milzbrandinfektion der Ratte bei vorher bestehender Naganainfektion. Der Einfluß dieser beiden Infektionen aufeinander scheint von der Menge der injizierten Mikroorganismen abzuhängen (Zavagli 1928) und je nachdem überwiegen die Trypanosomen oder die Milzbrandbazillen in der Blutbahn. Stets aber verlief die Krankheit gemildert gegenüber den Kontrollen.

Pawlowsky und Bouchard bemerkten, daß ihre Tiere, die die Mischinfektion überstanden hatten, einer zweiten Milzbrandinfektion zum Opfer fielen, daß sie also eine Toleranz gegen das Gift nicht erwarben. Auch Blagovestschensky konnte durch Vorbehandlung mit Pyocyaneus keinen Immunschutz gegenüber Anthrax erhalten. Ebenso erlagen die Versuchstiere von Silberschmidt und Schoch einer Nachinfektion mit Milzbrand; ähnlich erging es von Dungern. Letzterer schloß daraus, daß die Milzbrandbazillen unter dem Einfluß der Friedländerbazillen zugrunde gehen, bevor sie auf den Organismus immunisierend eingewirkt haben. Um so erstaunlicher ist es, daß Hueppe und Wood (1889) eine Immunisierung gegen Milzbrand durch einen echten Saprophyten gelang. Einen schönen Erfolg hatte Fürst: Er verimpfte anthraxhaltige virulente Lapine auf Kaninchen und Mäuse und sah, daß die mischinfizierten Tiere fast stets am Leben blieben. Dagegen verlieh avirulente Lapine keinen Schutz gegen die gleichzeitige Milzbrandinfektion. Von 5 durch die Anthrax-Lapineinjektion geschützt gebliebenen Tieren erwiesen sich bei einer späteren Reinjektion mit Anthrax allein vier Tiere als immun gegen Milzbrand.

III. Pyocyaneus.

Es ist schon lange bekannt, daß der Pyocyaneus Substanzen ausscheidet, die das Wachstum der in sein Kulturmedium später eingepflanzten Mikroorganismen in merklicher Weise hemmt bezw. es völlig verhindert (Freudenreich 1888). Mit dem Einfluß des Pyocyaneus auf den Milzbrandbazillus haben sich insbesondere französische Autoren beschäftigt und ihre Ergebnisse schon in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts in einer Reihe von Veröffentlichungen niedergelegt. Bouchard (1889) konnte Meerschweinchen durch Injektion von Pyocyaneus vor dem Milzbrandtode retten. Charrin und Guigard (1889) ließen Pyocyaneus- und Milzbrandkulturen aufeinander einwirken. Nach einer gewissen Zeit war die Virulenz der Milzbrandbazillen stark vermindert, sodaß die mit dem Gemisch infizierten Meerschweinchen beträchtlich länger lebten als die Kontrolltiere. Woodhead und Wood (1889) erzielten in Kaninchenversuchen mit sterilisierten Pyocyaneuskulturen gleiche Resultate wie Bouchard mit lebenden. Nach Blagovestschensky (1890) haben dagegen lebende Pyocyaneuskulturen einen stärkeren Einfluß auf den Milzbrand des Kaninchens als sterilisierte und die lebenden Kulturen müssen nach ihm gleichzeitig oder kurz nachher an die gleiche Stelle wie die Milzbrandbazillen injiziert werden. Auch in vitro bestand ein deutlicher Antagonismus (s. Milzbrandkapitel). Sehr auffallend ist die von Blagovestschensky beschriebene Beobachtung, daß die bloße Nähe und Ausdünstung einer Bac. pyocyaneus-Kultur in derselben feuchten Kammer das Auskeimen von Milzbrandsporen im hängenden Tropfen zu verhindern schien. In sterilisierten Pyocyaneuskulturen keimten Milzbrandsporen entweder gar nicht oder ganz schwach aus. In vitro fiel die schwächere Wirkung der abgeöteten gegenüber der lebenden Pyocyaneus auf. Fukuda (1920) bestätigt den Antagonismus zwischen Bac. pyocyaneus und Milzbrandbazillen in Versuchen an Ratten und Meerschweinchen; Silberschmidt und Schoch (1920) an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen. Emmerich und Löw (1899) verwandten ein Produkt der Pyocyaneuskulturen, die Pyocyanase und erzielten damit eine Auflösung der Milzbrandbazillen in vitro und einen sicheren Schutz gegen Milzbrand in vivo (Kaninchenversuche). Ferner stellten sie eine abtötende Wirkung der Pyocyanase fest auf Choleravibrionen, Diphtheriebazillen und deren Toxin, Staphylokokken und Pestbazillen. Uhlenhuth, Hübener und Woithe (1908) fanden dagegen die Pyocyanase völlig unwirksam gegen eine Trypanosomeninfektion. Dagegen wurde durch Injektion lebender Kulturen von Pyocyaneus oder Paratyphus B wenigstens ein zeitweises Verschwinden der Trypanosomen aus dem Rattenblute erzielt. Gundel (1930), der das antago-

nistische Agens des Pyocyaneus für ein Lipoid hält, fand stark bakterizide Eigenschaften dieses Lipoids gegenüber verschiedenen Bakterien.

Nukada und Kako (1930) immunisierten Kaninchen gegen Pneumokokken mit Hilfe von Pyocyaneus- oder Keuchhustenbazillen. Ebenfalls resistenzsteigernd gegen eine Pneumokokkeninfektion, aber wesentlich weniger ausgesprochen wirkten Injektionen von Gonokokken, Streptokokken, Dysenteriebazillen, Choleravibrionen und Pestbazillen.

Es sei noch erwähnt, daß durch den Pyocyaneus keine Immunität gegen eine spätere Milzbrandinfektion erworben wurde (Bouchard, Charrin und Guigard, Blagovestschensky). Auch mittels Pyocyanase war keine Immunisierung gegen Anthrax zu erzielen (Emmerich und Löw).

IV. Bacterium coli.

Der erste, der die Bedeutung der normalen Darmflora — im wesentlichen handelt es sich um das Bac. coli — für die Gesundheit von Mensch und Tier erkannte, war Metschnikoff (1884). Er vermochte bei jungen Kaninchen, die noch Muttermilch tranken und deren Darmbakterienflora äußerst gering war, durch Vorfütterung mit Cholerakulturen einen typischen Choleraanfall zu erzeugen; viel weniger empfänglich waren junge Meerschweinchen, deren Darmbakterien reichlicher an Zahl sind, da die Tiere rasch nach der Geburt selbst Nahrung suchen. — Von Metschnikoff stammt auch der Gedanke, eine pathologische Darmflora durch künstliche Zuführung bestimmter Bakterienarten zu verdrängen. Er empfahl zu diesem Zwecke die Yoghurtmilch. —

Der Nachweis von antagonistischen Fähigkeiten des Colibazillus gelang zuerst Bienstock (1899, 1900). Dieser Autor zeigte, daß in menschlichen und tierischen Faezes trotz der Anwesenheit zahlreicher Fäulnisbakterien die Fibrinfäulnis verhindert wird durch den hemmenden Einfluß des Bac. coli und des Bac. lactis aerogenes. Bienstock schloß daraus, daß innerhalb des menschlichen Darmes eine Fäulnis hintangehalten wird durch die beiden genannten Bakterien. — Antagonistische Beziehungen zwischen Coli und Staphylokokken hat Faltin (1908) beschrieben und Koch und Krämer (1931) bestätigten sie. Nach den beiden letztgenannten Autoren besteht ein solcher Antagonismus auch gegenüber hämolytischen Streptokokken, nach van der Reis (1923/24) gegenüber Diphtheriebazillen. In Coli-Typhusmischkulturen werden Typhusbazillen stark gehemmt bezw. abgetötet (Conradi und Kurpjuweit 1905, Nissle 1916 usw., Schilling und Califano 1930, Koch und Krämer 1931). Zahlreiche Arbeiten über die antagonistischen Eigenschaften des Coli liegen vor von Gundel und seinen Mit-

arbeitern (1925—1932). Gundel und Himstedt fanden, daß der Antagonismus des Coli gegenüber Staphylococcus aureus und albus auf festen Nährboden (Chinablauagar und Blutagar) nicht so deutlich zutage tritt wie auf flüssigen (Bouillon und Milchzuckerbouillon). Ein aus Colikulturen gewonnenes Lipoid hatte ebenfalls stark bakterizide Eigenschaften, z. B. gegenüber Staphylokokken (Gundel). Ferner werden sowohl die vegetative Form des Milzbrandbazillus wie seine Sporen abgetötet durch Bac. coli commune, imperfektum und hämolyticum, am schnellsten durch letzteres (Gundel). Nach Gundel und Kliewe ist die antagonistische Wirkung des Coli gegenüber Milzbrandbazillen an die Anwesenheit der lebenden Colibazillen gebunden; in sterilisierten Colibouillonkulturen wuchs Milzbrand ausgezeichnet. Ebenso sah Sanfelice (1933) nur bei Anwesenheit lebender Colibazillen eine Einwirkung auf Milzbrandkeime. Filtrate von Fleischbrühkulturen des Bac. coli waren ebenso unwirksam — in vitro wie in vivo — wie Filtrate der Organe von Kaninchen, welche an Coli-Allgemeininfektion gestorben waren. — Nissle (1916—1932) beschränkte sich nicht darauf, lediglich die Tatsache eines Antagonismus des Bac. coli gegenüber Typhus, Paratyphus, Dysenterie Shigakruse, Dysenterie Flexner und Proteus festzustellen. Er erkannte vielmehr, daß die antagonistischen Fähigkeiten der einzelnen Colistämme sich in ihrer Intensität wesentlich voneinander unterscheiden. Zur Kennzeichnung dieser Tatsache hat er den Begriff des „antagonistischen Index" eingeführt. Er ließ Typhus und Coli in Bouillon aufeinander einwirken und machte hiervon nach bestimmten Zeiten Aussaaten auf Endoagar. In den so angelegten Kulturen übertrafen meist nach einiger Zeit die Colikolonien die Typhuskolonien beträchtlich an Zahl. Nissle rechnete das Coli-Typhus-Verhältnis um auf 100 Colikolonien; diesen Wert nennt er „antagonistischen Index". Ein Colistamm mit hohem antagonistischen Index vermochte z. B. in Bouillon Typhusbazillen innerhalb von 24 Stunden vollkommen zu verdrängen, während das einem schwachen Colistamm nach 5 Tagen noch nicht gelungen war. Koch und Krämer (1931) bestätigen die Nissleschen Untersuchungsergebnisse. Danach wird die antagonistische Wirksamkeit eines Colistammes durch die Zahl der zur Typhuskultur hinzugefügten Colikeime beeinflußt, ist aber nicht völlig davon abhängig.

Bienstock erkannte in der ausgiebigen Entwicklung des Colibazillus im Darm den natürlichen Schutz des Organismus gegen die schädliche Entwicklung der Toxine der Fäulnis und gegen die pathogenen Anaerobier, z. B. Tetanusbazillen. Im Glauben an diese Tatsache schluckte er (1900) wochenlang Gartenerde, die — Versuchstieren eingeimpft — bei diesen Tetanus erzeugte. Seine Faezes erzeugten bei Versuchstieren keinen Tetanus mehr. — 1901 verabreichte Roos Patienten,

die an Obstipation litten, Kulturen von Bac. coli in Collodium und Keratin per os. Er trieb diese Therapie ohne die wissenschaftlichen Voraussetzungen, aus denen heraus später Nissle zu der gleichen therapeutischen Maßnahme veranlaßt wurde, aber angeblich mit gutem Erfolge. — Moro (1906) versuchte eine natürliche Darmdesinfektion mit Hilfe von Colikulturen, die er als Klysmen gab. Er ging von dem Gedanken aus, daß Antiseptika bei einer Darmdesinfektion wahllos alle Darmbakterien vernichten und hielt es für wertvoller, die seßhafte Darmflora zu unterstützen, da sie die wichtigste Waffe des Darmes darstellt. Die idealste Darmdesinfektion — auch für den erwachsenen Menschen — ist für ihn die Ernährung mit Frauenmilch; übrigens auch eine indirekte Bakteriotherapie, da Frauenmilch eine reine Bifidusvegetation im Darm hervorruft. — Bassler (1911) applizierte ebenfalls in mehreren Fällen von Darmfäulnis rektal Colikulturen. —

Diese schüchternen Anfänge waren vorhanden, als Nissle (1916) sich in systematischen Untersuchungen mit der Kausaltherapie der pathologischen Darmflora beschäftigte. Er hatte — wie erwähnt — bei den einzelnen Colistämmen verschieden hohe antagonistische Indexwerte gefunden. Schwache Colistämme überwiegten in pathologischen Stühlen. Die niedrigsten überhaupt gefundenen Indexwerte stammten von Coli aus Stühlen von Dauerausscheidern; die stärksten Stämme von Personen, die trotz reichlichster Infektionsgelegenheit niemals zu Darmerkrankungen Neigung zeigten. Die stärksten gefundenen Colirassen wurden in Geloduratkapseln gefüllt und von Nissle „Mutaflor" genannt. Das therapeutische Anwendungsgebiet des Mutaflor ist sehr groß. Anaerobe Fäulnisbakterien, die Bakterien der Aerogenesgruppe, Enterokokken, Streptokokken, Proteusbazillen und Parakolibakterien, alle weichen dem Mutaflor; sodann die eigentlichen Darminfektionserreger, soweit der Darm ihre einzige Ansiedlungs- und Vermehrungsstätte bildet. Ein besonderer Vorzug des Mutaflor besteht darin, daß er als natürlicher Darmbewohner sich dauernd im Dickdarm ansiedelt. Der antagonistische Wert des Coli kann allerdings im Anfang im kranken Darm sinken. —

Therapeutische Anwendung fand der Colibazillus noch im akuten und Rekonvaleszentenstadium der Diphtherie, da er die Löffler'schen Bazillen schnell zum Verschwinden brachte (van der Reis 1924). — Rovsing hat die Hypothes aufgestellt, daß der Colibazillus für die Harnwege meist ziemlich unschuldig sei, andererseits namentlich gegen die harnstoffzersetzenden Harnbakterien einen ausgesprochenen Antagonismus zeige, sodaß er diese eigentlichen Zystitiserreger aus dem Harnwegen verdrängen könnte. Die Rovsingsche Hypothese wurde von vielen bekämpft. Faltin (1908) hält diese therapeutische Anwendung für verfrüht, da wir gegenüber dem Coli fast machtlos

seien, wenn er sich einmal in den Harnwegen eingenistet habe. Das Bac. coli zeigt seine antagonistischen Fähigkeiten auch, wenn es Tieren parenteral beigebracht wird. Coliinjektionen können milzbrandinfizierten Meerschweinchen, Ratten und Mäusen das Leben retten (Silberschmidt und Schoch 1920, Gundel 1927, Gundel und Kliewe 1932, Sanfelice 1933). Das Filtrat von Colibouillonkulturen schützt indessen die Tiere nicht vor dem Milzbrandtode (Gundel und Kliewe, Sanfelice); ebensowenig das Filtrat der Organe von an allgemeiner Coli-Infektion gestorbenen Kaninchen (Sanfelice).

Gundel und Kliewe verfütterten an Mäuse Weißbrot, das mit Bouillonkulturen von Milzbrand- und Colibazillen getränkt war; kein Tier starb, während die Mäuse, die nur mit Milzbrandbazillenbouillonkulturen getränktes Weißbrot erhielten, alle eingingen. Diese letzteren Tiere hatten in der Dickdarmflora nur geringe Mengen von Colibakterien.

Ein aus Colikulturen gewonnenes Lipoid schützte Meerschweinchen vor der gleichzeitigen Infektion mit hochvirulenten Di.-Bazillen und Staphylokokken (Gundel 1930). — Mit Colibazillen immunisierte Tiere setzten einer nachherigen Typhusbazilleninfektion einen erheblichen Widerstand entgegen. (Clark, Zellmer u. Stone 1923).

V. Bac. lactis aerogenes, Bac. lactis acidi, Bac. bulgaricus, Bac. acidophilus, Bac. bifidus.

Diese alle haben in ihren biologischen Eigenschaften viel Ähnlichkeit mit dem Coli, aber die antagonistischen Fähigkeiten des Coli übertreffen doch die der ihm verwandten Mikroorganismen (Gundel und Himstedt). Die „Milchfermente" — wie die Gesamtheit dieser Mikroorganismen auch genannt wird — wurden schon relativ früh therapeutisch verwandt. Brudzinski (1900) verfütterte Bac. lactis aerogenes — Kulturen an Säuglinge, die an durch Proteus erzeugten schweren Darmerkrankungen litten. Roos (1900) behandelte die Obstipation mit Milchsäurebazillen. Moro (1906) gab darmkranken Säuglingen Bifidusmilch. Dobrwotski (1911) wies nach, daß der Bac. acidi lactici antagonistisch zum Bac. paracoli Tissier wirkt. Allen (1909) brachte eine chronische Gonorrhoe durch Instillationen von lebenden Milchsäurebakterien in kurzer Zeit zur Heilung. North und Goodale machten Einträufelungen von Milchsäurebakterien in die Nase bei chronischer Rhinitis und Ozaena. Löhr hat Milchsäurestreptokokken in eiternde Wunden gegossen, die mit hämolytischen Streptokokken und Staphylokokken infiziert waren. Der Versuch einer Kausaltherapie des Fluors geht von Loeser (1920) aus. Dieser Autor erzielte mit Bazillosan, einem Bakterienpräparat, das lebende Milchsäurebakterien enthält, in allen jenen Fällen gute Erfolge, wo

der Fluor durch eine Störung des normalen Scheidenmikrobismus bedingt war. — Einer großen Beliebtheit hat sich eine Zeitlang die therapeutische Anwendung des Bac. bulgaricus erfreut, nachdem Metschnikoff ihn als erster in Form von Yoghurtmilch zur Verdrängung einer pathologischen Darmflora empfohlen hatte. Infolge starker Säurebildung zerstört er Diphtheriebazillen (Rosenthal 1910), Typhusbezillen (Rosenthal), Choleravibrionen (Rosenthal) und Meningokokken (Fournier, Berthelot (1910), Rosenthal (1911). Bethelot schlug vor, Meningokokkenträgern feinste Bazillenemulsionen von Bac. bulgaricus in die Nase und in den Rachen einzustäuben; Rosenthal hält für den gleichen Zweck Gurgelungen mit Milchkulturen des Bac. bulgaricus für geeignet. Dieser letztgenannte Autor empfahl auch durch den Bac. bulgaricus geronnene Milch als prophylaktisches Nahrungsmittel in von Cholera verseuchten Ländern. Jeannin hat die weiblichen Genitalien durch Spülung mit Bac. bulgaricus-Kultur behandelt. Schließlich war und ist noch heute das Trinken von Yoghurtmilch ein beliebtes Mittel, um die Darmgärung zurückzudrängen.

Im Wirkungsmechanismus all dieser Milchfermente spielt wahrscheinlich die starke Säurebildung eine große Rolle. — Nissle weist darauf hin, daß in vielen Fällen eine zuckerreiche Diät Darmkrankheiten genau so günstig beeinflußt wie Yoghurt- oder Azidophilusmilch, sodaß wohl die praktischen Erfolge auf Konto der Zuckerzufuhr kämen. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß das Bac. lactis aerogenes stärker antagonistisch wirkt, wenn es gleichzeitig mit Milchzucker verfüttert wird. Eine dauernde Ansiedlung des Bac. acidophilus im Darm gelang nur, wenn gleichzeitig erhebliche Dosen von Milchzucker gegeben wurden (Rettger).

VI. Diphtherie.

Bei ihren umfangreichen Arbeiten über bakteriolytische Enzyme zogen Emmerich und Löw die Pyocyanase als keimtötendes Mittel gegen Diphtheriebazillen in vitro mit Erfolg heran. Rosenthal verimpfte Diphtheriebazillen in eine Kultur des Bac. bulgaricus. Infolge der starken Säurebildung des Bac. bulgaricus gingen die Diphtheriebazillen bald zugrunde, wenn nicht der Nährboden sorgfältig auf neutraler Reaktion gehalten wurde. Van der Reis stellte einen Antagonismus zwischen Colibakterien und Diphtheriebazillen fest. In Bouillon- und Agarkulturen war nach etwa 25 Stunden die Abtötung der Diphtheriebazillen eine vollständige. Zuckermann und Minkewitsch studierten die Wechselbeziehungen antagonistischer Art, die zwischen Bac. mesentericus und der Diphtherie- und Pseudodiphtherie-Gruppe bestehen. Sie stellten fest, daß die wachstumshemmende Wirkung des Bac. mesentericus vulgatus

den Diphtherie- und Pseudodiphtherie-Bazillen gegenüber nicht eine durch Symbiose erworbene Eigenschaft, sondern präexistierend ihm eigen ist. Die wachstumshemmende Wirkung blieb auf die beiden erwähnten Bakterienarten beschränkt.

Die in vitro in die Erscheinung tretende abtötende Wirkung der Pyocyanase den Diphtheriebazillen gegenüber konnte an Kaninchenversuchen bestätigt werden (Emmerich und Löw). Page machte sich den Antagonismus von Aureus und Diphtheriebazillen therapeutisch zunutze. Er applizierte Diphtherie-Rekonvaleszenten Einblasungen von Reinkulturen von Aureus, wodurch die Diphtheriebazillen in 48—72 Stunden vernichtet wurden. Weit wirksamer erwiesen sich dauernd im Munde zur Ansiedlung gebrachte starke Antagonisten der Diphtheriebazillen. Hierfür waren die Colibakterien bei Menschen und Versuchstieren sehr geeignet. Bei akuter Diphtherie bewirkte die Anwendung des Colisprays und die Verabfolgung von Coliagarscheibchen ein schnelleres Verschwinden der pathogenen Keime als bei nichtbehandelten Kontrollpatienten. Vor allem konnten Dauerträger relativ schnell entkeimt werden (van der Reis). Es sei noch die mehrfache Beobachtung Fibigers erwähnt, daß Diphtherie-Bazillen aus dem Schlunde verschwanden, wenn die bazillentragenden Individuen eine Kokken- oder Streptokokken-Angina bekamen.

Tuberkulös infizierte Meerschweinchen sind gegenüber dem Diphtherie-Toxin widerstandsfähiger als gesunde Kontrolltiere, und zwar ist die Resistenz bei den mit B. C. G. vorbehandelten Tiere weniger ausgesprochen als bei den mit virulenten Tuberkelbazillen infizierten (Hirayama). Eine ähnliche Resistenz gegen Diphtherie-Toxin fanden Nukada und Kako bei mit Keuchhustenbazillen oder Gonokokken immunisierten Meerschweinchen. Diese Resistenz beginnt etwa am 5. Tage, ist am 10. bis 15. Tage am deutlichsten und am 21. Tage nur noch sehr gering. Da im Blute der mit Keuchhustenbazillen oder Gonokokken immunisierten Tiere keine Vermehrung des Antidiphtherietoxins konstatiert werden konnte, führen Nukada und Kako die Resistenzsteigerung auf eine Umstimmung der Gewebszellen zurück.

VII. Tuberkulose.

Hier sei zunächst einer historischen Tatsache gedacht, der Cantanischen (vor 1886) Bakteriotherapie. Als gegen Ende des vorigen Jahrhunderts festgestellt worden war, daß unter Umständen schädliche Bakterien durch unschuldige verdrängt oder vernichtet werden, war damit die Möglichkeit gegeben, diesen Antagonismus therapeutisch zu verwerten. Cantani beschäftigte sich vor allem mit der Behandlung der Tuberkulose. Er versicherte sich zunächst durch zahlreiche Versuche, daß das

Bakterium thermo für die verschiedensten Tierspezies unschädlich war. Darauf entschloß er sich, Kranken mit manifester Tuberkulose Inhalationen von zerstäubten Kulturflüssigkeiten des genannten Bakteriums machen zu lassen. Dieser seltsamen Medikation muß die noch seltsamere Tatsache hinzugefügt werden, daß Cantani in vier derartigen Fällen vollständige Heilung der Tuberkulose gesehen haben will; von ähnlichen günstigen Erfolgen berichten Salama (vor 1886) und Tomaselli. Noch mehr Stimmen äußerten sich dagegen im negativen Sinne (Sormani, Flora und Mafucci u. a.). Mit Ausnahme der interessanten Arbeiten Schillers 1924/25 über „erzwungene Antagonisten", auf die gleich zurückgekommen wird und einer erst in allerneuester Zeit von Bieling u. Oelrichs (1934) erschienenen Arbeit, ist in der Literatur von keinem Versuch berichtet, antagonistische Fähigkeiten des Tbc.-Bazillus festzustellen. Emmerich und Löw (1899) halten einen solchen Versuch auch für aussichtslos. Diese Autoren führen die antagonistischen Wirkungen von Bakterien in der Hauptsache auf proteolytische Enzyme der Mikroorganismen zurück und äußern sich bezüglich des Tbc.-Bazillus wie folgt: „Nicht jede Bakterienart scheidet proteolytische Enzyme aus, wie längst bekannt ist. Manche Arten sind so exklusiv parasitär geworden, daß sie mit der leichteren Aufnahme bereits gelöst vorhandener Nährstoffe die Fähigkeit ganz verloren haben, auch ungelöste Nahrungsstoffe durch herzustellende Enzyme zu lösen. Hierher gehört besonders der Tuberkelbazillus, der keine Enzyme, wenigstens keine hier in Betracht kommenden, zu bilden scheint. Heilung mit abgetöteten Kulturen oder mit den Preßsäften desselben ist deshalb naturgemäß unmöglich. Ebenso ist jede Bemühung vergebens, hier ein Heilserum in ähnlicher Weise wie für Diphtherie herzustellen. Wohl wäre es denkbar, daß gewisse andere Bakterien Enzyme ausscheiden könnten, welche auch den Tbc.-Bazillus lösen, dann wäre Heilung und Immunisierung mit einem — nach Emmerich-Löwscher Methode herzustellenden — Immunproteidin denkbar. Ein nicht zu unterschätzendes Hindernis für das genügende Eindringen eines Enzyms dürfte der hohe Fettgehalt des Tbc.-Bazillus sein . . .".

Schiller (1924/25) machte zwei Bakterien, die gewöhnlich gut miteinander gedeihen, dadurch zu Antagonisten, daß er sie unter solche Bedingungen setzte, daß zwischen ihnen ein Existenzkampf entstand, wobei ein Bakterium dem anderen zum Opfer fiel. So brachte er zwei Bakterienarten, von denen eine proteolytische, die andere nur peptolytische Eigenschaften aufwies, in einem stickstoffreien Milieu zusammen. Auf der Suche nach Nahrung nutzen die proteolytischen Bakterien ihre Fähigkeit aus und verdauen die peptolytischen Bakterien. Durch bestimmte Versuchsanordnung konnte

Schiller Hefen zu Antagonisten der Tuberkelbazillen machen und umgekehrt.

Unter natürlichen Verhältnissen sind jedenfalls keine antagonistischen Eigenschaften des Tuberkelbazillus bekannt. Wenn trotzdem klinische Erfahrungen bisweilen einen geradezu günstigen Einfluß des Tbc.-Bazillus auf andere Erkrankungen beweisen, so sind hier vielleicht Kräfte am Werke, die Calmette unter dem Begriff der paraspezifischen Immunität zusammenfaßt. Allerdings ist der ungünstige, oft geradezu katastrophale Einfluß einer Tbc. auf andere Erkrankungen ein häufiges Ereignis.

Es ist eine alte Erfahrung, daß eine Organphthise eine Hauttuberkulose ausschließt und umgekehrt. — In der Grippepandemie von 1918 wurde von vielen Klinikern die Beobachtung gemacht, daß die Grippemorbidität bei Lungentuberkulösen wesentlich geringer war als bei Gesunden; wurden Tuberkulöse einmal von der Grippe befallen, so pflegte ihr Verlauf auffallend gutartig zu sein (Amelung, Bochalli, Deutsch, Creischer u. a.). Auch die Obduktionsstatistiken von Marchand und Busse (1919) lassen die auffallend geringe Neigung der Lungentuberkulösen zur Grippeerkrankung erkennen. — Die Tuberkulose scheint noch andere Erkrankungen in gewissem Grade auszuschließen bezw. sie in günstigem Sinne zu beeinflussen. Muir, Landemann, Roy und Santra (1923/24) beobachteten häufig, daß mit Beginn einer Lungentuberkulose alle Zeichen einer bestehenden Lepra verschwanden. Nach Bieling und Oelrichs (1934) überlebten mit Lepra vorinfizierte Kaninchen eine Tuberkulosenachinfektion erheblich länger als die nichtvorinfizierten Kontrollen. Andererseits bedingte die Vorinfektion mit Tuberkelbazillen, daß die Kaninchen an der Leprainfektion früher und mit größerer Regelmäßigkeit erkrankten. Die genannten Autoren stellten auch fest, daß eine sonst avirulente Infektion der Lunge mit Colibazillen bei mit avirulenten Tuberkelbazillen vorbehandelten Kaninchen zu reaktiven Veränderungen an der Eintrittsstelle führt. Ebenso führte eine Vorbehandlung mit avirulenten humanen Tuberkelbazillen zu einer Allgemeinreaktion auf Einführung eines sonst nicht kaninchenpathogenen Pneumokokkenstammes vom Typ I.

Rokitansky vertrat die Ansicht, das Lungenschwindsucht und Krebs sich ausschlössen. Rössle (1932) hingegen weist darauf hin, daß das Zusammentreffen von Krebs mit Tuberkulose jedem Obduzenten geläufig sei; er läßt indessen die Tatsache bestehen, daß diese beiden Erkrankungen eine gewisse Neigung haben, einander auszuschließen. Neuerdings ist diese Frage statistisch einwandfrei von Pearl (1929) am Sektionsmaterial des Johns-Hopkins-Hospitals bearbeitet worden. Dabei zeigte sich, daß unter Berücksichtigung des gleichen Alters und Geschlechts und der gleichen Rasse, die floride Tuber-

kulose bei nicht mit Krebs oder Sarkom behafteten Menschen 2,2 mal häufiger war als bei nicht Geschwulstkranken. Auch Fokke-Meursing behauptet, daß die Tuberkulose selten durch Karzinom kompliziert sei. Dies alles spricht ganz im Sinne einer interessanten Beobachtung Teutschlaenders (1929). Diesem Autor fiel bei Verimpfungen von Roussarkom auf Hühner auf, daß fast alle seine „Versager" an Tuberkulose litten. Die systematischen Untersuchungen, die er daraufhin über diesen Gegenstand vornahm, bestätigten seine Beobachtung. Bei nachträglicher Tuberkulose-Infektion erfährt der gut wachsende Roustumor eine Rückbildung und Heilung; bei vorausgegangener primärer Tuberkulose-Infektion dagegen tritt die Immunität schon durch das Nichtangehen der Tumorimpfung in die Erscheinung. Die besten Erfolge wurden mit lebenden Tbc.-Bazillen erzielt. Durch Injektion abgetöteter Tbc.-Bazillen und von Tuberkulin konnte des Tumorwachstum nicht wesentlich beeinflußt werden. Teutschlaender (1929/1932) nimmt an, daß es sich hier um eine unspezifische Immunität im Sinne einer Aktivierung des retikulo-endothelialen Systems handelt. Ganz ähnlich — durch Stimulierung der Abwehrkräfte der Körperzellen — erklärt Calmette (1933) die Wirkung der Verimpfung von B. C. G. . . Calmette behauptet und stützt sich dabei auf eigene Experimente und das Urteil namhafter Kliniker und Tierärzte, daß der B. C. G. die geimpften Kinder und Tiere nicht nur gegen die Tbc.-Infektion schützt, sondern darüber hinaus eine paraspezifiische Immunität gegenüber den verschiedensten Krankheiten erzeugt. Ninni und Monaldi (1931) konnten eine solche dem Milzbrandvirus gegenüber nachweisen. Ascoli (1931) teilte nach Beobachtungen an 1500 Kindern und 5000 Rindern mit, daß die geimpften Individuen sich besonders der Bronchopneumonie gegenüber in hohem Grade immun verhielten. Im Organismus B. C. G.-vakzinierter Meerschweinchen soll der Bang'sche Bazillus schnell zerstört werden. Die Mortalität dieser Tiere an Bang sei viel geringer als bei nicht geimpften Meerschweinchen. Auch Pneumokokkeninfektionen gegenüber sollen diese Tiere hohe Resistenz haben (Calmette und Saenz 1933). In Deutschland werden die Äußerungen Calmettes über die allgemeine Resistenzerhöhung gegenüber anderen Infektionen, die er mit dem B. C. G. erreicht haben will, sehr skeptisch aufgenommen, da Nachuntersuchungen von deutscher Seite ergaben, daß der B. C. G. nicht einmal gegen eine virulente Tbc.-Infektion Schutz verleiht (Uhlenhuth, Müller, Grethmann, Hillenbrandt, Seiffert, Lange, Wethmar u. a.). — Hirayamas (1930) Untersuchungen über die Resistenz tuberkulös-infizierter Meerschweinchen und Mäuse gegenüber Milzbrand, Streptokokken und Diphtherietoxin ergaben eine deutliche Resistenz dieser Tiere gegen die genannten Infektionen. Im Vergleich mit den

gesunden Kontrollen zeigten fast sämtliche tuberkulösen Tiere gegenüber der nachträglichen Injektion von Milzbrand, Streptokokken und Diphtherietoxin eine Verlängerung des Lebens oder sie überstanden die Sekundärinfektion und gingen später an Tuberkulose zugrunde. Der Verlauf der Tuberkulose an sich war meist unverändert. Die Versuche mit dem B. C. G. zeigten eine nicht ganz so deutliche, immerhin aber ausgesprochene Hemung bezw. Verzögerung der Sekundärinfektionen. Injektionen von abgetöteten Tbc.-Bazillenkulturen blieben ohne Wirkung. Ebenso war in Mischkulturen mit B. C. G. oder Tuberkelbazillen weder eine Virulenzabnahme der Milzbrandbazillen noch irgendein Antagonismus zwischen den beiden Keimen festzustellen.

Ohnawa (1924) gewann in Untersuchungen am Kaninchenhoden den Eindruck, als ob durch Tuberkulose-Vorinfektion eine gewisse allgemeine Widerstandsfähigkeit gegen syphilitische Nachinfektion erworben wurde. — In gleicher Weise sahen Bieling und Oelrichs (1934), daß bei mit Tuberkelbazillen vorinfizierten Kaninchen die Entwicklung des Schankers gehemmt war und dieser frühzeitig zur Spontanheilung kam. Umgekehrt war ein Einfluß einer syphilitischen Infektion auf eine nachfolgende Kochbazilleninfektion nicht festzustellen. — Eine Pseudotuberkuloseinfektion, die einige Zeit vor einer Weilinfektion gesetzt wurde, erzeugte in der Regel eine Abschwächung des Verlaufs der letzteren bezw. war es möglich, daß die Weilinfektion überhaupt nicht zum Ausbruch kam (Reiter 1932). Von dermatologischer Seite (Markenstein und Ledermann 1927) stammt die Mitteilung, daß Meerschweinchen, die monatelang vorher einer milden Tuberkuloseinfektion unterworfen worden waren, auffallende Veränderungen im klinischen Bilde einer Trichophytie (Achorion Quinckeanum) zeigten. Bei den Tieren, die z. Zt. der Trichophytie-Infektion starke tuberkulöse Drüsenschwellungen aufwiesen, zeigten 80% eine Verkürzung der Krankheitsdauer der Trichophytie, 20% eine Verlängerung, keineswegs also eine normale. Bestanden nur schwache tuberkulöse Drüsenveränderungen, so verlief bei etwa je $^1/_3$ der Tiere die Trichophytie normal, verlängert oder verkürzt.

VIII. Erysipel und Streptokokken.

Die Heilkraft des Erysipels gegenüber bösartigen Neubildungen, sypilitischen Ulzerationen, Tuberkulose u. a. hat stets größtes Intersse erweckt, nachdem Busch 1866 diese Wirkung bei einer Kranken mit sarkomatösen Hautgeschwülsten beobachtet hatte. Die klinischen Beobachtungen waren Veranlassung, die künstliche Erzeugung des Erysipels als ein Heilmittel bei inoperablen malignen Tumoren u. a. zu

verwenden. Der Versuch einer therapeutischen Verwertung des Erysipels wurde zuerst von Ricord und Després gemacht, welche bei Schankern künstlich Erysipel zu erzeugen suchten. Mit besonderem Eifer verfolgte dann Busch die Idee, inoperable maligne Neubildungen durch Erysipel zu heilen. Es gelang ihm auch, eine Kranke mit umfangreichem Lymphosarkom des Halses mit Erysipel zu infizieren, indem er sie in ein Bett legte, in dem Patienten mit offenen Wunden regelmäßig Erysipel zu bekommen pflegten. Tatsächlich verschwand der Tumor bis auf einen kleinen Rest, vergrößerte sich aber später wieder. Fehleisen (1883) benutzte die Reinkultur von Erysipelkokken zur künstlichen Erzeugung von Erysipel und konnte über den Rückgang von Karzinomen und Sarkomen unter dem Einfluß der Wundrose berichten. Die Beobachtungen über Heilerysipel, die dann in den folgenden Jahren veröffentlicht wurden, halten sicher zum größten Teil einer Kritik nicht stand. Aber unter den von Bruns (1888) zusammengestellten Fällen sind zweifellos einige einwandfreie, so die eigene Beobachtung eines Melanosarkoms der Mamma, das vorher von Schüppel histologisch als solches identifiziert worden war und durch ein interkurrierendes Erysipel schnell und dauernd beseitigt wurde. Multiple Narbenkelloide verschwanden nach einem schweren Erysipel (Schwimmer 1888).

Die Gefahr, welche in der Verwendung lebender Keime beruht, veranlaßte einge Autoren, mit deren Stoffwechselprodukten zu operieren. Coley (1894) benutzte sterilisierte Streptokokken- und Prodigiosuskulturen; Spronck (1892) Produkte des Streptokokkus erysipelatis. Coley will mittels dieser Substanzen unter 25 Sarkomfällen sechs für immer geheilt haben. Spronck sah höchstens eine teilweise Rückbildung der Tumoren.

R. Koch und Petruschky (1890) leugnen zwar nicht den therapeutischen Einfluß von Streptokokkeninfektionen auf den Verlauf des Karzinoms; derselbe ist aber nach ihrer Ansicht zu gering, als daß sie Erysipelimpfungen bei Karzinom empfehlen möchten. Der günstige Einfluß eines interkurrenten Erysipels auf syphilitische Affektionen der Haut- und Schleimhäute aller drei Perioden wurde oft beobachtet (Falcone, Schwimmer 1888, Mauriae, Rikord, Daehne, Petrowsky u. a.) — Unter der heftigen Entzündung, die ein Erysipel erzeugt, sah man insbesondere chronische Hauterkrankungen wie Ekzeme, Psoriasis, Lupus verschwinden (Hoffmann, Frank, Blasius, Volkmann, Sabatier, Cagenave, Biett, Bayer, Busch, Hebra). Der Lupus leitet zu den anderen tuberkulösen Erkrankungen über, für deren Heilung ein Erysipel verantwortlich gemacht wurde. Waibel und Schäfer (1890) berichten über je einen Fall von Lungenphthise mit positivem Bazillenbefund, die nach einem Gesichtserysipel zur Heilung kamen. An sonstigen

Erkrankungen, die durch ein Erysipel ganz oder weitgehend heilten, seien noch erwähnt: Orchitis und Epididymitis (Schwimmer), Gelenkrheumatismus, Neurosen, Psychosen (Bruns 1888, Lange 1932), chronische Nierenerkrankungen (Hallas, Glaeser, Aschner 1931), Lepra (Muir, Landemann, Roy und Santra 1923/24). Dahingestellt bleibt, ob nicht aus dem post hoc manchmal ein prompter hoc wurde; jedenfalls liegen, namentlich bezüglich der Lues und des Lupus hinreichend zuverlässige Berichte vor, um jeden Zweifel an dem gelegentlichen günstigen Erfolge eines interkurrenten Erysipels auszuschließen (Bruns).

Die Wirkungsweise des Erysipels ist wenig bekannt. Die Geschwulstzellen verfallen der fettigen Degeneration, vielleicht durch chem. Agenzien der Erysipelstreptokokken (Busch, Bruns). — Die Wirkung des Erysipels auf syphilitische Affektionen ist nicht nur eine rein örtliche, durch die Hyperämie bedingte. Vielmehr macht sie sich auch an entfernten Stellen geltend, die von dem Erysipel verschont geblieben sind. Diese Wirkung ist ohne Zweifel dem begleitenden hohen Fieber zuzuschreiben. Der regere Stoffwechsel beim Fieber begünstigt den fettigen Zerfall einer zelligen Wucherung und deren Resorption. Denn gerade in den eklatanten Fällen von Heilerysipel wird hohes Fieber von langer Dauer angegeben.

Emmerich (1886) machte zufällig die Beobachtung, daß man Meerschweinchen, welche mit Erysipelreinkulturen infiziert worden waren, pathogene Bakterien verschiedener Art injizieren kann, ohne daß die Tiere zugrunde gehen. Werden die Meerschweinchen nach der Injektion getötet, so findet man nur Erysipelkokken in den Organen, während von den nachträglich injizierten Bakterien nichts vorhanden ist. In Verfolg dieser Beobachtung stellte er in großer Zahl Versuche an über den Einfluß einer vorherigen, gleichzeitigen oder nachträglichen Erysipelstreptokokkeninfektion auf den Verlauf einer Milzbrandinfektion. Die günstigsten Resultate ergab die Vorimpfung mit Erysipelkokken. Von 9 so behandelten Kaninchen starben nur 2 (an Erysipel), während alle 9 Kontrolltiere der Milzbrandinfektion erlagen. Wenig aussichtsvoll ist die subkutane Erysipelkokkeninjektion bei ausgebrochener Milzbrandinfektion, während durch intravenöse Injektion günstige Erfolge erzielt wurden. Von 10 mit i. v. Injektion behandelten Tieren starben nur 4 und 6 wurden geheilt. — In Bestätigung der Emmerich'schen Versuche konnte Pawlowsky (1887) milzbrandinfizierte Kaninchen durch subkutane Injektion von Streptokokken und anderen Bakterien häufig am Leben halten (s. Milzbrandkapitel). Wie rasch und vollständig die Milzbrandbazillen unter dem Einfluß der Erysipelkokkeninfektion vernichtet werden, beweisen die Experimente von Emmerich und Di Mattei 1887 (s. Milzbrandkapitel). Aus Mischkulturen

von Streptokokken und Rotlaufbazillen werden letztere in kurzer Zeit durch die Streptokokken verdrängt (Falk 1910). Durch i. v. Injektion von Streptokokken soll es gelingen, Kaninchen gegen die Infektion mit Bac. typhi widerstandfähig zu machen (Clark, Zellmer und Stone 1923). Auch gegen tödliche Pneumokokkeninfektion sind streptokokkenimmune Kaninchen resistenter als nicht immunisierte Kontrolltiere (Nukada und Kako 1930). Etinger—Tulczynska (1932) stellte die hemmende Wirkung des Streptokokkus dem Pneumokokkus (Typ. I) gegenüber in vivo (Mäuse) und in vitro fest, wenn die Einsaatmengen beider Keime in einem bestimmten Verhältnis zueinander standen (s. Pneumokokken-Kapitel).

IX. Pneumobazillus Friedländer und Pneumokokken.

Zur Feststellung der antagonistischen Fähigkeiten des Pneumobazillus Friedländer diente als erster der Milzbrandbazillus. Pawlowsky (1887) konnte sämtliche Versuchskaninchen retten, wenn er ihnen beide Keimarten gleichzeitig subkutan injizierte. Buchner (1890) beobachtete bei Meerschweinchen eine Hinauszögerung der Todeszeit oder eine gänzliche Heilung von Milzbrand. Den gleichen schützenden Effekt erzielte er durch Injektion der sterilisierten Pneumokokkenkultur. Von Dungern (1895) stellte ebenfalls fest, daß eine Hemmung der Milzbrandinfektion stattfindet, wenn sich an der Infektionsstelle Friedländerbazillen befinden. Im Gegensatz zu Buchner ist nach ihm die hemmende Wirkung der sterilisierten Kapselbazillenkulturen auf Milzbrand eine geringere als die der lebenden Bakterien. In neuerer Zeit berichten Silberschmidt und Schoch (1920), daß Friedländerbazillen antagonistisch wirken, wenn sie gleichzeitig mit Milzbrandbazillen an die gleiche Stelle injiziert werden.

Alivisatos (1925) beschreibt einen Antagonismus zwischen Pneumokokken und Staphylokokken. Avery und Dubos fanden in Preißelbeermorast einen Bazillus, der in vitro nicht das Wachstum, sondern nur die Kapselbildung des Pneumokokkus III hemmte. Auch das Filtrat dieses „S III Bazillus" wirkte elektiv hemmend auf die Kapselbildung von Pneumokokkus III und zerstörte, der fertigen Kultur zugesetzt, die schon gebildeten Kapseln. Im Tierversuch schützte das Filtrat bei gleichzeitiger peritonealer Einspritzung gegen die millionenfach tödliche Dosis das Pneumokokkus III. Etinger-Tulczynska (1932) sah, daß auch die einzelnen Pneumokokkentypen hemmende Wirkung aufeinander entfalten. Werden Mäuse nasal mit einer Mischung verschiedener Pneumokokkentypen infiziert, so tritt in der Regel nur einer der Typen ins Blut über und führt zur Allgemeininfektion. Auch auf der Nasenschleimhaut macht sich eine gewisse Zurückdrängung eines Typus

durch einen anderen bemerkbar. Ferner findet man, wenn Mäusen parenteral gleichzeitig Pneumokokken und hochvirulente Streptokokken einverleibt werden, in der Regel nur einen der beiden Erreger im Blute und in den Organen der septikämisch gestorbenen Tiere. Im Reagenzglas tritt bei gleichzeitiger Einsaat von zwei verschiedenen Pneumokokkentypen oder von Pneumokokken und Streptokokken regelmäßig eine Hemmung des einen Erregers durch den anderen ein, wenn die Einsaatmengen beider Keime in einem für jede Kombination charakteristischen bestimmten Verhältnis zueinander stehen; die absoluten Einsaatmengen und das Volumen der Nährflüssigkeit ist dabei ohne jeden Einfluß. Gundel und Mayer (1933) konnten den Antagonismus von Pneumokokkenstämmen untereinander in vitro wie in vivo bestätigen. Im Gegensatz zu Etinger-Tulczynska spielten dabei aber zahlenmäßige Verhältnisse keine Rolle. Ferner ist der Antagonismus eines Stammes nicht durch dessen Virulenz zu erklären.

X. Vakzine.

Schiavone hat über 59 Fälle von Keuchhusten berichtet, in welchen er die Hustenanfälle durch Schutzpockenimpfung schnell kupieren konnte. — Lepra soll unter dem Einfluß hinzugekommener Pocken zur klinischen Heilung gekommen sein (Correa Netto). — Pearce beobachtete einen milden Verlauf von Syphilis bei Kaninchen nach einer vorhergehenden Infektion mit Vakzine. — Reiter (1932) sah in Kaninchenversuchen, daß die 2 oder 4 Wochen nach der Syphilisinfektion gesetzte Pockeninfektion die Syphilis deutlich abdrosselnd beeinflußte. Aber auch die Pockeninfektion nahm einen viel milderen Verlauf. Während die nur pockeninfizierten Tiere fast regelmäßig nach 6—7 Tagen eingingen, überstanden vorher syphilisinfizierte Tiere sämtlich die Pockeninfektion. — Die Antivakzineimmunität hat beim Meerschweinchen eine Vermehrung der Resistenz gegenüber der Tollwut zur Folge (Busson). Fürst (1920) studierte den Antagonismus zwischen Vakzine und Milzbrand. Er konnte Kaninchen mit Anthraxlapine gegen eine spätere Milzbrandinfektion immun machen (s. Milzbrand-Kapitel). Ausgehend von dem Gedanken, daß die Spezifität in der Immunitätslehre kein absoluter Begriff ist — Übergreifen spezifisch agglutinierender Sera auf verwandte Bakterien — prüften Uhlenhuth und Bieber (1923) die Frage, ob auch ein Übergreifen einer aktiven und passiven Schutzwirkung möglich ist bei verschiedenen Infektionskrankheiten, die bezüglich ihrer Erreger eine gewisse Verwandtschaft zeigen. Vakzineinfektion und Maul- und Klauenseuche, die sich einmal bezüglich der sie erzeugenden Vira ähneln, sodann auch beide

eine deutliche Immunität hinterlassen, erschienen dafür sehr geeignet. Mit diesem Problem haben sich schon Löffler und Frosch (1898) beschäftigt. Sie impften Rinder mit einem Gemisch von Vakzinelymphe und Maul- und Klauenseuchelymphe. Einige der Tiere, die nach der Impfung mit dem Lymphgemisch nur örtlich an Vakzine, aber nicht allgemein an Maul- und Klauenseuche erkrankten, zeigten in der Tat bei der drei Wochen später vorgenommenen Probeimpfung Immunität gegen Maul- und Klauenseuche. Dagegen gewährte einfache Impfung mit Vakzine keinen Schutz gegen Maul und Klauenseuche. Ein Überstehen der Maul- und Klauenseuche hinterließ keine Immunität gegen Vakzineimpfung. Löffler und Frosch verfolgten das Verfahren der Mischinfektion nicht weiter, da es mit gewissen technischen Schwierigkeiten verbunden war. Uhlenhuth und Bieber kommen in ihren Versuchen an Rindern und Meerschweinchen zu völlig negativen Ergebnissen, obwohl sie die Infektionswege und die zeitliche Aufeinanderfolge der Impfungen mit den beiden Vira reichlich variierten. Auch bei Verimpfung eines Gemisches von Vakzine- und Maul- und Klauenseuchevirus erfolgte sowohl Generalisierung des Maul- und Klauenseuchevirus wie Bildung von Blasen an den Impfstellen. Ebenso negativ verliefen Versuche von van Diermen nach intradermaler Impfung von Rindern mit Pockenlymphe. Belin infizierte Kälber gleichzeitig mit Maul- und Klauenseuche-Virus und mit Vakzinevirus. Er gewann von diesen Tieren einen Impfstoff, der beide Vira enthielt. In diesem „Complexe vaccino - aphteux" erfuhr das Virus der Maul- und Klauenseuche bei Innehaltung bestimmter Versuchsbedingungen eine Virulenzabschwächung. Belin hat dann das Virusgemisch abgetötet und es Rindern beigebracht, die dadurch gegen eine spätere Maul- und Klauenseuche-Infektion immun geworden sein sollen. Die englische Maul- und Klauenseuche-Kommission hat die Befunde Belins nicht bestätigen können. — Gildemeister und Helm (1932) wandten sich in jüngster Zeit erneut der Frage der antagonistischen Wirkung des Vakzinevirus und des Virus der Maul- und Klauenseuche zu. Sie injizierten 10 Meerschweinchen intracutan ein Gemisch von Vakzine- und Maul- und Klauenseuche-Virus. Die zehn Kontrolltiere waren nach zwei Tagen sämtlich an generalisierter Maul- und Klauenseuche erkrankt, von den mischinfizierten Tieren nur zwei. In weiteren Versuchen wurde geprüft, ob die Dauer der Einwirkung der beiden Vira aufeinander in vitro von Bedeutung ist. Zu diesem Zweck ließen Gildemeister und Helm die beiden Virus, 9, 21 und 28 Tage im Kühlraum aufeinander einwirken und infizierten dann die Versuchstiere damit. Es wurden immer annähernd gleiche Resultate erzielt. Der kutane Infektionsweg zeigte ähnliche, aber bei weitem nicht so ausgeprägte positive Ergebnisse. Allerdings

waren die mit Virusgemisch infizierten Meerschweinchen, die nicht an Maul- und Klauenseuche erkrank waren, auch nicht gegen Maul- und Klauenseuche immun geworden.

XI. Tumoren.

Die Beeinflussung von Tumoren durch Infektionen ist größtenteils eingehender besprochen worden in den Kapiteln über Erysipel, Tuberkulose und Malaria. Auch wurde schon erwähnt, daß Daels durch eine Spirilleninfektion Tiere vor der Krebskrankheit bewahren konnte. Es seien noch einige klinische Beobachtungen hinzugefügt: H. Fischer beschrieb drei Fälle von Lymphdrüsentumoren am Halse, welche im Verlauf eines Typhus oder anderer fieberhafter Krankheiten sich wesentlich verkleinerten oder völlig verschwanden; in einem vierten Falle handelte es sich um eine Struma, die während eines Scharlachs verschwand. Plenio beobachtete an der Königsberger chirugischen Klinik bei einer Patientin ein großes melanotisches Sarkom der Glutaealgegend, welches durch ein anhaltendes pyämisches Fieber zum vollständigen und dauernden Verschwinden gebracht wurde. Löwy (1921) hebt hervor, daß aus klinischen Beobachtungen mit Sicherheit hervorgehe, daß ein krebskranker oder zum Krebs disponierter Organismus besser als andere gegen Infektionskrankheiten geschützt sei. R. Schmidt betont, daß in einem hohen Prozentsatz seiner Fälle von Magenkarzinom Infektionskrankheiten negiert wurden. Münch-Séegaard sucht zu beweisen, daß die Lepra selten durch Karzinom kompliziert ist. Fokke-Meursing behauptet dasselbe für die Tuberkulose und schon lange vor ihm Rokitansky. Allerdings berichtet Albrecht auch über das Vorkommen von Karzinom und Tuberkulose in demselben Organ, und zwar im Uterus.

XII. Experimentelle und klinische Einzelbeobachtungen.

Um die Literaturangaben möglichst vollständig zu machen, sind in diesem Kapitel solche Arbeiten zusammengestellt, die in den vorhergehenden Kapiteln nicht berücksichtigt wurden. Es handelt sich dabei um Erreger, über die jeweils nur ein oder zwei Arbeiten vorliegen. Ferner sind hierin Beobachtungen erwähnt über Krankheiten, die durch interkurrente akute Infekte in überraschende Heilung oder weitgehende Besserung übergingen.

Die ältesten Autoren haben vielfach mit sterilisierten Kulturen gearbeitet; so Garré (1887), der ermittelte, daß der Bac. fluorescens putidus ein Antagonist des Typhusbazillis, des Staphylococcus pyogenes aureus, des Pneumobazillus Friedländer, des Cholerabazillus und des Bac. mycoides ist.

Freudenreich (1888) stellte sich Kulturfiltrate von verschiedenen Mikroorganismen her und verimpfte in sie hinein andere Mikroorganismen. Dabei stellte er fest, daß der Bac. pyocyaneus, der Bazillus der blauen Milch, der Bac. fluorescens, der Mikrokokkus prodigiosus, die Spirille der Cholera und das Bac. phosphorescens in merklicher Weise das Wachstum der in ihr Kulturmedium später eingepflanzten Mikrobien verhinderten. Der Bac. pyogenes foetidus hindert das Wachstum der Spirillen der Cholera asiatica, des Mikr. roseus und tetragenus. Gabritschewsky und Maljutin (1893) weisen darauf hin, daß im Stuhl Cholerakranker oft Cholerabazillen in Reinkultur gefunden werden. Sie erklären das Verschwinden der normalen Darmbewohner durch biologische Eigenschaften der Cholerabazillen. In der Tat verhinderten sterilisierte Cholerabazillenkulturen in vitro das Wachstum von Coli, Milzbrand, Pyocyaneus und Typhus. Tierversuche an weißen Mäusen zeigten, daß die subkutane Impfung der Tiere mit sterilisierter Choleranährgelatine nicht nur die Infektion mit Milzbrand hemmten, sondern in einigen Fällen die letztere auch völlig aufheben und die Tiere immun machen kann. — Margulies und Dembskaja (1909) teilen die Beobachtung mit, daß in den Fällen, in denen in den Faezes der Cholerakranken neben den Choleravibrionen noch Spirillen gefunden wurden, die Cholera einen gutartigen Verlauf nahm. Sie fassen deshalb die Spirillen als Antagonisten der Choleravibrionen auf. Frost fand, daß Bac. vulgatus, Bac. proteus vulgaris, Bac. fluorescens und Bac. puitida unter gewissen Bedingungen den Bac. typhosus abtöten. Das Bac. coli wurde überwuchert von Bac. pyocyaneus, Streptococcus faecalis und Clostridium welchii (Greer und Nyhan 1928). — Sodann soll der Bac. faecalis alcaligenes ein Mikroorganismus mit außerordentlich starken antagonistischen Fähigkeiten sein (von Zavagli 1929). — In einer Rotlauf-Staphylokokken-Mischkultur zeigte sich ein Antagonismus in dem Sinne, daß die Staphylokokken aus diesem Gemisch nach einiger Zeit verschwanden (Falk 1910). Sugg und Neill (1929) veröffentlichen die interessante Beobachtung, daß ein Antihefeserum (Saccharomyces cerevisiae) die Typhus II - Pneumokokken ebenso stark agglutinierte wie ein homologes Pneumokokkenserum. Im Schutzversuch konnten durch das Hefeserum weiße Mäuse lebend erhalten werden. Eine Wutschutzimpfung hatte beim Kaninchen eine erhebliche Steigerung des Typhusagglutinintiters zur Folge (Cruveilhier, Nicolau, Kopciowska 1931). Verhergehende Infektion mit Typhusvirus hatte bei Guinea-Hühnern einen mildernden Einfluß auf die Infektion mit Spotted fever. Umgekehrt machte die vorhergehende Infektion mit Spotted fever die Hühner unempfindlich für kleine Dosen von Typhusvirus. Bei Injektion großer Mengen von Typhusvirus nahm die Typhuserkrankung

einen leichten Verlauf (Breinl 1928). — Schließlich sei noch erwähnt, daß Nissle (1904 und 1905) durch intraperitoneale Einverleibung von Prodigiosuskulturen bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen, die mit Trypanosoma Brucei, Tryp. equinum oder Tryp. Lewisii infiziert waren, die Flagellaten im Blute dieser Tiere weitgehend zurückdrängen konnte. Auch die Milzbrandsepticämie soll ein Verschwinden der Trypanosomen der Surra bedingen. Schein (1908) teilt eine diesbezügliche Beobachtung beim Hunde mit. Jüngst hat Mohr (1934) den Bakterienantagonismus innerhalb der gleichen Arten studiert und einen solchen festgestellt bei Staphylokokken, Ruhrbazillen, Typhusbazillen und Bazillen der Paratyphus-Enteritis-Gruppe.

Masern und Pneumonie sollen auf den Verlauf des Tetanus oft mildernd einwirken (Arneth 1931, Hochwald und Saxl 1932). Auch Domarus erwähnt es in seinem Lehrbuch. Voigt teilt einen Fall mit, wo bei einer Lungengangrän bei der Autopsie in der Gangränhöhle Tetanusbazillen nachgewiesen wurden, ohne daß klinische Symtome aufgetreten waren. Noch andere Erkrankungen wurden durch Masern günstig beeinflußt, z. B. Pemphigus (Hochwald und Saxl), Nephrosen (Tezner und Straß, Hochwald und Saxl), Psoriasis (Friedjung und Rubens), Scharlach (Rolly). Eine interessante Beobachtung teilt Tuscherer (1931) mit. Bei einem sechsjährigen Patienten, der an typischen Keuchhustenanfällen litt, waren die Anfälle „wie abgeschnitten", als ein Masernexanthem auftrat. Kaum waren die Masern zu Ende, als bei dem jüngeren Bruder des kleinen Patienten Keuchhustenanfälle auftraten und abermals waren sie plötzlich verschwunden, als auch dieser Masern akquirierte. — Müller sah Psoriasis während einer Typhuserkrankung latent werden und nach Ablauf des Typhus wieder auftreten. Im Kriege wurde oft die Erfahrung gemacht, daß ein Typhus sowohl durch die Bazillen- wie durch die chronische Amöbenruhr auffallend schnell zur Heilung gebracht werden kann (Zondek 1919, Hauer). Durch einen acht Tage später einsetzenden Paratyphus A wurde die Bazillenruhr schnell beendet (Zondek). Andererseits nahm ein Paratyphus, der in der Rekonvaleszenz von Ruhr auftrat, einen noch leichteren Verlauf als gewöhnlich. — Veiel bestätigt Löwys Kriegserfahrungen, daß Typhus häufig durch Ruhr, Cholera und wolhynisches Fieber verdeckt wurde. Nach Zondeks Kriegsbeobachtungen wurde Rückfallfieber durch Fleckfieber unterdrückt. Während der Fleckfiebererkrankung waren niemals Rekurrensspirillen im Blute nachweisbar. Seckel (1931) hat an der Hamburg-Eppendorfer Kinderklinik mehrfach Nephrosen beobachtet, die unter dem Einfluß akuter Infekte heilten. Er hat gleichzeitig alle ähnlichen Beobachtungen im Verlaufe von Nephroseerkrankungen, die seit 1900 in der Literatur ver-

öffentlicht wurden, zusammengestellt. — Schließlich wird noch von Erkrankungen des haematopoetischen Systems, von akuten und subakuten Polyarthritiden und Gicht berichtet, die alle durch akute Infekte günstig beeinflußt wurden (Naegeli, v. Kopff, Gerhardt, Veiel). Hessel (1931) beschreibt eine Beobachtung, die in der Freiburger Hautklinik gemacht wurde. Bei einer Patientin mit Urethral- und Cervikalgonorrhoe und positivem Gonokokkenbefund trat eine Angina mit hohem Fieber auf. Nach Abklingen des Fiebers waren die Abstriche negativ und blieben es. Endlich schwanden bei einem Leprösen die sehr ausgeprägten Leprome, als sich Kala-azar entwickelte (Muir, Landemann, Roy und Santra 1923/24).

XIII. Erklärung der antagonistischen Wirkung.

Die antagonistische Wirkung eines Bakteriums auf ein anderes ist auf die verschiedenste Weise erklärt worden. Am nächsten liegt der Gedanke einer Erschöpfung des Nährbodens durch die schneller wachsende Art. Sodann sind Änderungen der Reaktion des Nährbodens sicher von großer Bedeutung. Von Zavagli (1929) beobachtete, daß die Entwicklung der Bakterien umgekehrt proportional ist der Veränderung des p h's, die durch die Keime bedingt ist. Kopakzewsky und Rosnowschi haben einen nicht näher besprochenen Mikroorganismus studiert, der in der Kultur gewisse physikalisch-chemische Veränderungen hervorrief, die geeignet waren, die antagonistischen Manifestationen zu erklären (Oberflächenspannung, H-Jonen-Konzentration, Verteilung der elektrischen Ladungen). Sie vermuten, daß diese Veränderungen eine wichtige Rolle bei diesem eigenartigen Phänomen spielen. Koch und Krämer (1931) führen zur Erklärung des Antagonismus die Clark'sche Theorie über den Einfluß des Elektropotentials auf das Bakterienwachstum an, die nicht im Widerspruch steht zu ihren Befunden. Schließlich könnten spezifische Stoffwechselprodukte eines Mikroorganismus die antagonistischen Fähigkeiten erklären. Dies trifft wahrscheinlich für den Pyocyaneus zu, dessen spezifisches Produkt, die Pyocyanase, jedenfalls stark antagonistisch wirkt. Die Pyocyanase ist wahrscheinlich kein Ferment, wie Emmerich und Löw annehmen, sondern ein Lipoid (Wagner). Conradi und Kurpjuweit (1905) haben über Versuche berichtet, durch welche sie gezeigt haben wollen, daß in Bouillonkulturen Hemmungsstoffe von hoher Wirksamkeit nicht nur gegen die arteigenen, sondern auch gegen andere Mikroorganismen gebildet werden. Diese von ihnen als „Autotoxine" bezeichneten Stoffe sollen weder hitzebeständig noch durch Tonkerzen filtrierbar sein. Nur mittels Dialyse durch Schilfmembranen gelang ihnen eine Trennung der Hemmungsstoffe von den Bakterienleibern. Die

Bildung der Hemmungsstoffe und die Intensität der Bakterienvermehung halten gleichen Schritt; daher gewinnen die rasch wachsenden Colibazillen die Oberhand über die Typhusbazillen. Manteufel (1906) hat die Versuche von Conradi und Kurpjuweit nachgeprüft und sie nur zum Teil bestätigen können. Er hält das Vorkommen von entwicklungshemmenden Substanzen für nicht bewiesen und meint, daß ihr Vorhandensein durch Erschöpfung des Nährbodens vorgetäuscht werde. Von der Reis (1924) fand Hemmungstoffe, die den Conradi-Kurpjuweitschen Autotoxinen in ihren Eigenschaften ziemlich ähnlich sind. Diese Substanzen sollen nicht identisch sein mit normalen Stoffwechselprodukten der Colibazillen, also keine Ekto- oder Endoenzyme, und ebenfalls nicht identisch mit den bisher bekannten Coligiften. Er nimmt an, daß es sich um ein Eigengift des Bac. coli handelt, das iso- und heteroantagonistisch wirkt. Gundel konnte aus den verschiedensten Bakterien Lipoide mit bakteriziden Eigenschaften darstellen. Er fand solche Lipoide am wirksamsten, die von Bakterien stammten, welche deutliche antagonistische Eigenschaften zeigten (Coli, Pyocyaneus). Am schwächsten war die bakterizide Wirkung des aus Tuberkelbazillen gewonnenen Lipoids. Damit stimmt gut überein, daß auch keine antagonistischen Eigenschaften des Tuberkelbazillus bekannt sind. Schilling und Califano (1930) konnten bei ihren diesbezüglichen Studien feststellen, daß bei der antagonistischen Wirkung des Bac. coli auf Typhus- und Shiga-Kruse-Bazillen Hemmungsstoffe wirksam werden, die von den Bakterien in die Kulturflüssigkeit abgegeben werden und sich von den Bakterien durch Filtration trennen lassen, aber nicht näher faßbar sind. Auch Sanfelice (1933) gelang es nicht, das antagonistische wirksame Prinzip des Bac. coli zu fassen. Er glaubt, daß es sich um ein Enzym handelt, welches vom Mikroorganismus sowohl in vitro wie in vivo geschaffen wird, das aber nicht imstande ist, Porzellankerzen zu passieren. — Der Antagonismus eines Bakteriums auf ein anderes braucht sich nicht immer im Sinne einer direkten Abtötung auszuwirken. Vielfach soll nur eine abschwächende Wirkung vorhanden sein und die Phagocytose soll dann durch diese Abschwächung erleichtert werden. Diese Ansicht ist insbesondere von französischen Autoren vertreten worden, die auf dem Boden der Metschnikoff'schen Phagocytenlehre standen. Bouchard sprach sie aus bezüglich der Einwirkung des Pyocyaneus auf den Milzbrandbazillus. Von Dungern, ein Schüler Metschnikoffs, erklärt die Hemmung der Milzbrandinfektion durch die Friedländerbazillen durch eine Einwirkung auf die Leukocyten. Auch Pawlowsky stellt sich voll und ganz auf den Boden der Metschnikoffschen Phagocytentheorie. Die injizierten Heterobakterien sollen die funktionelle Energie der Phagocyten steigern und große Massen von Phagocyten

heranziehen. Emmerich und Di Mattei kommen zu ganz entgegengesetzten Resultaten. Nach ihnen ist das wirksame Prinzip des Pyocyaneus ein Gift, das von den Bakterien produziert wird. Die Phagocyten sollen bei der Abtötung keine Rolle spielen, sondern lediglich die toten Bazillen aufnehmen und aus dem Körper schaffen. Zugunsten dieser Ansicht spricht besonders die Tatsache, daß auch in vitro ein Antagonismus zu konstatieren ist. — Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß sich in einzelnen Fällen der Bakterienantagonismus durch Bakteriophagie erklären läßt, da die meisten Bakteriophagen polyvalent sind (Lit. s. bei Munter, 1931). Hierauf wurde eigentümlicherweise in der Literatur an keiner Stelle hingewiesen.

XIV. Malaria.

Die Heilwirkung der Malaria auf andere Erkrankungen war schon im Altertum erkannt worden. In seinen Epidemiorum sagt Hippokrates, daß das Quartanfieber die Eigenschaft habe, von andersartigen gefährlichen Krankheiten zu retten. Die Anregung, diese Eigenschaft der Malariainfektion therapeutisch sich nutzbar zu machen, geht von Löffler (1901) aus, und zwar empfahl er den Klinikern in seiner diesbezüglichen Arbeit, die Heilbarkeit des Karzinoms durch Einimpfung der Malaria zu prüfen. Löffler zitiert auch eine Beobachtung Trnka's, daß ein Brustkrebs durch das Hinzutreten einer doppelten Tertiana innerhalb einiger Wochen geheilt wurde. Ferner war Löffler aufgefallen, daß die Literatur nur sehr spärliche Aufzeichnungen enthielt über das Vorkommen von Karzinom in den Tropen, die doch das Hauptgebiet der Malaria sind. Er vermutete daher, daß das Karzinom in den Tropen so gut wie gar nicht vorkomme und wurde in dieser Annahme bestärkt durch die Beobachtung eines befreundeten Kollegen, der seit einem Jahrzehnt in Nordborneo als Arzt tätig war und ihm versicherte, während seiner dortigen Tätigkeit nie einen Fall von Karzinom gesehen zu haben. Löffler hielt den Versuch einer Malariatherapie für um so berechtigter, als ja im Chinin ein Mittel zur Hand war, das jederzeit die Malariaerkrankung kupieren konnte. — In Aschoffs Statistiken (1902) über die Verbreitung von Krebs und Malaria fällt die hohe Sterblichkeit an Krebs auf in Neuseeland, wo die Malaria fehlt. Aschoff lehnt einen ursächlichen Zusammenhang dieser beiden Tatsachen ab, da auch in anderen Tropengegenden mit reichlicher Malariadurchseuchung das Karzinom nicht selten sei. — In neuerer Zeit hat sich Braunstein (1929/31) intensiv mit der Frage Krebs und Malaria beschäftigt und glaubt auf Grund von Statistiken über die Sterblichkeit an Karzinom in malariafreien und von Malaria stark heimgesuchten Ländern, dennoch

die Malaria als einen wichtigen Faktor aus dem Zusammenhang mit der Krebsverbreitung nicht ausschließen zu können. Die Malariamilz mit der Hypertrophie und Hyperplasie ihres Parenchyms soll nach ihm in erhöhtem Maße fähig sein, spezifische und unspezifische Antikarzinomstoffe zu produzieren. Er nahm in sechs Fällen von inoperablem Karzinom Malariaimpfungen vor und sah in allen Fällen eine vorübergehende deutliche Rückbildung der Tumoren.

Die Löffler'sche Anregung hat ihre Verwirklichung gefunden, zwar nicht, wie er sie sich gedacht hatte, zur Heilung des Karzinoms, sondern zur Bekämpfung einer nicht weniger wichtigen Seuche, der Syphilis und Metasyphilis. Das große Verdienst, die Malariainfektion in die Therapie eingeführt zu haben, kommt Wagner-Jauregg zu. Dieser Autor impfte 1917 zum erstenmal neun Patienten der Wiener psychiatrischen Klinik, die an progressiver Paralyse litten, mit dem plasmodienhaltigen Blut eines Kranken. Heute wird in allen psychiatrischen Kliniken die Malariatherapie in großem Umfange erfolgreich angewandt (Literatur s. bei Dattner). Nachdem an Tausenden von Paralytikern die günstigen Wirkungen der Malariakur studiert worden waren, wurde diese Infektionstherapie auch zur Behandlung anderer syphilitischer Affektionen, vor allem der Frühsyphilis (Kyrle 1924, Finger), neuerdings auch zur Leprabehandlung (Pinard, Rabut, Girand und Abricosoff 1929), zur Behandlung der multiplen Sklerose (Dreyfus und Mayer 1929) und zur Gonorrhoebehandlung (Weigand, Werther und Köster, Frei, Grütz u. a. 1929/31) herangezogen. Von besonderer Bedeutung ist eine Veröffentlichung Neubers (1930) über eine mit Gold- und Malariatherapie geheilte Filariose, die einer sechsjährigen Behandlung getrotzt hatte.

XV. Rekurrens.

Dieses umfangreiche Kapitel nimmt seinen Ausgang in den Untersuchungen von Trautmann vom Jahre 1907. Trautmann beschäftigte sich damals in umfangreichen Studien mit dem Einfluß, den das Rückfallfieber auf die verschiedenen Trypanosomenarten hat. Als Versuchstiere dienten ihm in den meisten Fällen Mäuse. Bei diesen Tieren führt die Naganainfektion in 4—6 Tagen zum Tode. Die tödliche Naganainfektion wurde nun durch die Rekurrensinfektion sehr auffällig in eine mehr chronisch rezidivierende Krankheit verwandelt, in der Art, daß jedesmal die Trypanosomen aus dem Blute verschwanden, wenn die Spirochäten wieder auftraten. Die gemischte Infektion verlängerte die Zeit des Auftretens von Rezidiven der Rekurrens. Die mischinfizierten Mäuse lebten bis zu 36 Tagen. Ähnliche Erfolge wie bei Nagana erzielte

Trautmann bei Surra; nur überlebten die Tiere hier längere Zeit, entsprechend der geringeren Virulenz der Surra für die Maus. Bei gleichzeitiger Impfung mit Rekurrenzspirochaeten und Dourine-Trypanosomen konnten sogar Tiere gerettet werden. Gambiensetrypanosomen verschwanden rapide aus dem Blute, sobald eine Rekurrensinfektion gesetzt wurde. Weiterimpfungen auf gesunde Mäuse bewiesen allerdings, daß keine Heilung erzielt war. Lediglich auf Rattentrypanosomen (Trypanosoma Lewisii) hatte die Rekurrensinfektion keinen Einfluß. — Eine erhebliche Verzögerung des letalen Ausgangs der Dourineerkrankung bei Ratten erzielten auch Uhlenhuth, Hübener und Woithe (1908) durch eine Superinfektion mit Rekurrensspirochaeten. — Ausführliches über die kombinierte Nagana und Spirillum Duttoni-Infektion enthält die Arbeit von Daels (1910). Auch hier wurde die akut tödliche Naganainfektion in eine chronische Erkrankung verwandelt, zuweilen sogar ein Überleben der Tiere beobachtet. Versuche, die Entwicklung der Trypanosomeninfektion mit Filtrat von spirillenhaltigem Blut, mit eingetrocknetem Spirillenblut oder mit Extrakt von Spirillen aufzuhalten, schlugen fehl. — Tiere, die eine kombinierte Infektion überstanden hatten, wurden am 44. Tage nochmals mit Trypanosomen geimpft. Sie zeigten die gleiche Trypanosomenentwicklung wie die Kontrollen. Eine Immunität gegen die Trypanosomen wurde also nicht erreicht. Von Daels wurde die wichtige Tatsache mitgeteilt, daß die Rekurrenzinfektion der Maus das Wachstum von Impfkarzinom in auffallender Weise beeinträchtigt. — Kudicke, Feldt und Collier (1924) setzten bei rekurrenskranken Mäusen während des ersten Anfalls eines Superinfektion mit Tsetseparasiten und konnten feststellen, daß die letzteren, die sonst binnen 3—4 Tagen den Tod herbeiführten, nunmehr bei einer großen Anzahl von Tieren eine mehr chronisch verlaufende Infektion im Gefolge hatten. Schreus (1926) konnte durch seine Versuche die von Trautmann zuerst angegebene Erscheinung der Beeinflussung der Naganainfektion durch Rekurrens bestätigen. Doch ist nach seiner Angabe ein alternierendes Erscheinen von Nagana und Rekurrens dabei nicht notwendig. Gegenteilig konnte er feststellen, daß sich geradezu ein Wettlauf zwischen Nagana- und Rekurrenserregern entwickelte, dem die Maus erlag, wenn die Naganaerreger zu zahlreich waren; oder zur chronisch intermittierenden Infektion führte, wenn die Rekurrenserreger die Oberhand bekamen. Bei Überimpfung von Rekurrensmäusen mit Naganaerregern in Infektionsstadien, in denen die Rekurrens bereits im Erlöschen begriffen war, sah Schreus in vielen Fällen ein Wiedererscheinen von Rekurrenserregern im Blute. Ebenso konnten Delorme und Anderson (1928) bei Mäusen, die eine experimentelle Rekurrensinfektion über-

standen hatten und zwei Monate später mit Naganatrypanosomen infiziert wurden, die Mobilisierung der latenten Rekurrensinfektion beobachten. — Interessant ist eine Veröffentlichung von Vinzent (1927). Er hatte fünf Mäuse mit Trypanosoma somaliense infiziert, um daran den therapeutischen Erfolg eines Salzes zu studieren. Auffallenderweise war nach acht Tagen noch eine Maus am Leben, obwohl ihr Blut zahlreiche Flagellaten gezeigt hatte. Am 12. Tage entdeckte man die Ursache dieser abnormen Resistenz in der Gegenwart zahlreicher Spirochaeten. Diese Spirochaeten waren den Rekurrensspirochaeten sehr ähnlich, waren für den Menschen (Paralytiker) pathogen, erzeugten aber in der Maus keine sichtbaren Schädigungen. Sie vermochten, wie viele hernach ausgeführte Versuche bewiesen, die Maus vor der sonst in 5 bis 9 Tagen zum Tode führenden Infektion mit Trypanosoma soliense zu schützen, und zwar nur so lange, wie die Spirocheatenkrankheit bestand; im allgemeinen 30—40 Tage. Galliard (1928) stellte bei Mäusen, die gleichzeitig mit Trypanosoma Brucei und Spirochaeta crocidurae infiziert worden waren, nicht nur einen abortiven Verlauf, sondern eine vollständige Ausheilung der Trypanosomeninfektion fest. — Schließlich sah noch Kawamura (1931) wenn auch nicht eine Heilung, so doch eine deutliche Beeinflussung der Trypanosomeninfektion (Tryp. Brucei) durch zwei Rekurrensstämme (Spir. crocidurae und hispanica), aber nur während des akuten Stadiums der Rekurrenserkrankung. — Mit Rücksicht auf die Untersuchungsergebnisse dieser genannten Autoren war es auffallend, daß Vélu, Belozet und Zottner bei Meerschweinchen, die gleichzeitig mit der für diese Tierart pathogenen Spir. hispanica und dem Tryp. marocanum infiziert worden waren, keine Beeinflussung des Ablaufs der Trypanosomeninfektion feststellen konnten. Nach den Resultaten von Kawamura beruht der chronische Verlauf der Trypanosomiase bei mischinfizierten Mäusen darauf, daß der durch das Rückfallfieber ausgeübte Reiz zu einer vermehrten Bildung trypanozider Antikörper und dadurch zu einem schubweisen Verlauf der Trypanosomeninfektion führt. Von dieser Vorstellung ausgehend vermutete Grillo (1933) bezüglich der Befunde von Vélu und seinen Mitarbeitern, daß der hemmende Einfluß der Rekurrensinfektion zwar bei der akut verlaufenden Trypanosomenerkrankung der Maus und Ratte deutlich in die Erscheinung trete, nicht aber bei der schon an sich mehr chronisch verlaufenden Trypanosomeninfektion der Meerschweinchen. Er prüfte daher die von Kawamura an Mäusen erhobenen Befunde (Tryp. brucei und Spir. hispanica) an Meerschweinchen nach und konnte sie entgegen seinen Erwartungen auch für das Meerschweinchen bestätigen. Die mischinfizierten Meerschweinchen wiesen eine Verlängerung der Inkubation der

Trypanosomenerkrankung um 5—6 Tage auf; die Zahl der im Blute vorhandenen Trypanosomen war beträchtlich geringer als bei den Kontrollen; weiterhin verschwanden bei den mischinfizierten Tieren die Trypanosomen häufig für 3—4 Tage ganz aus dem Blute und die Tiere wiesen eine recht erhebliche Lebensverlängerung auf.

Schloßberger und Wichmann (1929) immunisierten Mäuse teils mit Spir. crocidurae, teils mit Spir. hispanica. Bei der kreuzweisen Prüfung wurde keine oder nur eine geringe wechselseitige Immunität beobachtet. Auch nach den Angaben von Kawamura fehlt eine kreuzweise Immunität. Letzterer sah bei gleichzeitig mit Spir. hispanica und Spir. crocidurae infizierten Mäusen einen auffallend schweren Krankheitsverlauf. Jedoch waren während der einzelnen Anfälle und auch in den anfallsfreien Intervallen oft nur Spirochaeten des einen Typhus im Blute der doppeltinfizierten Tiere vorhanden.

Von größter praktischer Bedeutung würde die Möglichkeit einer Immunisierung gegen Syphilis mit Hilfe eines anderen Mikroorganismus sein. Die ersten Versuche in dieser Richtung stellten Uhlenhuth und Mulzer (1911) an. Sie konnten indessen Kaninchen mit wiederholten subkutanen Injektionen hoher Dosen spirochaetenhaltigen Hühnerblutes gegen Syphilis nicht immunisieren. Hidakas Versuche (1913), Affen mittels Spirochaeta Duttoni gegen Syphilis immun zu machen, bestätigten die von Uhlenhuth an Kaninchen gewonnenen Resultate: ein mit Syphilis infizierter Organismus ist voll empfänglich gegen eine Infektion mit Rekurrensvirus; umgekehrt schützen die durch Rekurrens im Tierkörper ausgelösten Immunitätsvorgänge in keiner Weise gegen das erfolgreiche Eindringen der Syphiliserreger. Nach Schloßberger und Prigge erwiesen sich Kaninchen, die eine typische Rekurrensinfektion durchgemacht und dadurch eine absolute Immunität gegen den Rückfallfieberstamm erworben hatten, gegenüber einer nachfolgenden syphilitischen Infektion als ebenso empfindlich wie normale Tiere.

Allerdings wurde die Rekurrensinfektion in anderer Weise zur Bekämpfung der Syphilis nutzbar gemacht: zur Behandlung der Paralyse. Diese Methode wurde 1919 erstmalig von Plaut und Steiner angegeben. Gegenüber der Malaria hat die Rekurrenz den praktischen Vorteil, daß man sie von Tier zu Tier fortimpfen kann; ihr Nachteil liegt in der manchmal schlechteren Kupierungsmöglichkeit (Literatur s. bei Dattner).

Weichbrodt (1925) und Metzger (1926) infizierten Paralytiker gleichzeitig mit Malaria und Rekurrens. Wurden beide Infektionen gleichzeitig gesetzt, so hielt die Malaria die Rekurrens in einer Depression und erst nach Kupierung der Malaria verlief die Rekurrens wie sonst. Infizierten sie die

Paralytiker erst nach dem ersten Rekurrensanfall mit Malaria, so verschwanden mit den Malariaanfällen die Rekurrensspirochaeten aus dem Blute und waren erst nach Kupierung der Malaria im Blute nachweisbar, aber es kam in diesem Falle nicht mehr zu Fieberanfällen.

In letzter Zeit wurde das Rückfallfieber — ebenso wie die Malaria — zur Gonorrhoetherapie verwandt (Frei, Batunin, Wainstein, Dertschinsky u. a. 1930—31).

XVI. Sodoku (Spirochaeta morsus muris).

Bei kreuzweisen Immunisierungsversuchen, zu denen außer Spir. hispanica und Spir. crocidurae und einer Anzahl anderer Rekurrensstämme auch zwei Rattenbißstämme verwandt wurden, konnten Schloßberger und Wichmann (1929) keine oder nur eine geringe wechselseitige Immunität feststellen. — Eine kürzlich erschienene Arbeit von Takami (1932) berichtet über den Einfluß der Sodokuinfektion auf die experimentelle Syphilis bei Kaninchen. Ein großer Teil der Tiere, die vor, gleichzeitig mit oder kurz nach der Syphilisinfektion mit Sodoku infiziert wurden, blieb von der Syphilis verschont. Bei manifester Syphilis wirkte Sodoku deutlich heilend auf die syphilitischen Affektionen. Auch die danach vorgenommenen Organ- und Drüsenverimpfungen erwiesen sich frei von Spir. pallida.

Daß das Rattenbißfieber zur Behandlung der Neurosyphilis dient, sei kurz erwähnt. Günstig ist, daß die Spirochaeta morsus muris auf Ratten gut haltbar ist. Ein weiterer Vorteil ist die leichte Kupierungsmöglichkeit der Sodoku durch Salvarsan. Das Rattenbißfieber ist aber eine nicht ungefährliche Erkrankung. Für die Therapie der Neurolues kommt sie daher erst in letzter Linie in Betracht. (Weitere Literatur s. bei Dattner).

XVII. Trypanosomen.

Rabinowitsch und Kempner (1903) haben schon vor einer Reihe von Jahren gezeigt, daß das Serum von gegen Trypanosoma Lewisii aktiv immunisierten weißen oder passiv immunisierten grauen Ratten in manchen Fällen auf Dourinetrypanosamen trypanocid wirkte. Dann gelang ihnen in einigen Fällen, durch eine leichte Dourineinfektion Ratten gegen das Tryp. Lewisii refraktär zu machen. Uhlenhuth und seine Mitarbeiter konnten ersteres bestätigen; es gelang ihnen ferner, Ratten mittels Tryp. Lewisii gegen Dourine zu immunisieren. Sie heben indessen hervor, daß man den Erfolg einer solchen Immunisierung nicht in der Hand habe und daß das Gelingen der Immunisierung die Ausnahme sei. Häufiger dagegen war

das Manifestwerden einer latenten Tryp. Lewisii-Infektion infolge der Injektion von Dourinetrypanosomen, eine Tatsache, die später auch von anderen Autoren bestätigt worden ist (Schreus, Delorme und Anderson). — Untersuchungen an Meerschweinchen, die mit Tryp. marocanum und Spir. hispanica infiziert waren, zeigten, daß Zahl und Dauer der Krisen des Rückfallfiebers durch die Trypanosomeninfektion deutlich geringer wurden (Vélu, Balozet und Zottner 1932). Schmidt-Ott setzte bei Kaninchen mit vollausgebildeten syphilitischen Schankern Superininfektionen mit Nagana- und Dourinetrypanosomen. Unter dem Einfluß der Trypanosomen gingen die Schanker in rasche Heilung über. Eine Sterilisation wurde allerdings nicht erzielt, wie passive Drüsenverimpfungen bewiesen. Bei einigen Tieren entwickelten sich syphilitische Rezidive. Die Kontrollen, die mit einem rein auf das Wärmezentrum wirkenden fiebererzeugenden chemischen Stoff behandelt wurden, zeigten keine Wirkungen auf die Spirochaeten oder Schanker, sodaß der therapeutische Effekt nicht auf das Konto des begleitenden Fiebers zu setzen ist. — Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde, die mit Tryp. Brucei infiziert waren, bewiesen eine herabgesetzte Empfänglichkeit für Typhusbazillen (Rodet, Robinstein und Bader 1910). Auch der Verlauf des Milzbrandes wurde durch eine Naganainfektion verlangsamt bezw. gemildert (Fukuda 1920, Zavagli 1928).

XVIII. Syphilis.

In verschiedenen Kapiteln wurde bereits dargelegt, daß sehr viele fieberhafte Erkrankungen eine Heilwirkung auf die Syphilis ausüben. Es scheint zweckmäßig, hier noch einmal eine kurze Zusammenstellung aller Infektionen zu geben, in deren Verlauf ein günstiger Einfluß auf die Lues beobachtet wurde. Als solche Erkrankungen gelten Malaria, Rekurrens und Sodoku. Auch eine Malaria-Rekurrens-Mischinfektion wurde schon angewandt zur Behandlung der Neurosyphilis (Weichbrodt und Metzger). Ferner brachten Trypanosomen syphilitische Schanker zur raschen Abheilung (Schmidt—Ott). Auch Erysipel wird oft zum Heilerysipel für die Lues, gewöhnlich allerdings nur symptomatisch. Sodann verlieh eine Tuberkulose-Vorimpfung eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen syphilitische Nachinfektion (Ohnawa, Bieling u. Oelrichs 1934). Endlich fand schon der wechselseitige günstige Einfluß von Pocken und Lues Berücksichtigung.

Abgesehen von den bisher erwähnten Veröffentlichungen liegen in der Literatur zahlreiche Beobachtungen über die Heilung der Lues im Verlauf einer fieberhaften Erkrankung vor. Es seien nur einzelne Beispiele erwähnt: Lancereaux sah ein papulöses Syphilid während einer Choleraerkrankung

sich vollkommen verlieren. Schwimmer (1888) beobachtete eine Patientin, bei der bei bestehendem syphilitischen Primäraffekt ein Typhus zur Entwicklung kam. Der Primäraffekt kam während des Typhus zur Heilung; es traten keine Symptome der Sekundärlues auf. Vaiciuska (1924) teilte eine Beobachtung mit, wonach eine Patientin mit frischer sekundärer Lues alle syphilitischen Symptome verlor und die Seroreaktion negativ wurde, als sie einen Flecktyphus akquirierte. Silvestri sah dreimal unter dem Einfluß einer Scharlacherkrankung eine vollständige Heilung der Syphilis. Die mit der Lues einhergehenden serologischen Veränderungen erfahren eine auffallende Besserung, wenn die Luetiker von einer Grippe befallen werden (Straßberg, Neuda).

Wagner—Jauregg begann die von ihm geschaffene Infektionstherapie der Syphilis bereits im Jahre 1890 mit der Verwendung des Tuberkulins, und zwar deshalb, weil zu jener Zeit das Tuberkulin das einzige in seiner Wirkung erprobte Bakterienpräparat war. Ebenfalls von Wagner—Jauregg in die Luestherapie eingeführt wurde die Typhusvakzine. Der Impfstoff enthält lebende Typhusbazillen, die durch Absättigung mit Typhusimmunsera ihre Virulenz verloren haben sollen. Auch Saprovitan, ein Gemisch lebender Saprophyten, wurde verwandt, und neuerdings das ungefährlichere Neosaprovitan, ein Gemisch etwas anderer Zusammensetzung (Lit. s. bei Dattner). Heute ist das Pyrifer, ein Gemisch abgetöteter Bakterien, das am meisten verwandte fiebererzeugende Präparat. Wagner und Breinl (1927) bekämpften die experimentelle Syphilis des Kaninchens mit der Spotted Fever-Infektion. Unter dem Einfluß des Fiebers trat ein rapider Schwund der Spirochaeten und Rückgang der Schanker ein. Eine Sterilisierung konnte dagegen nur in wenigen Fällen wahrscheinlich gemacht werden.

XIX. Der Wirkungsmechanismus zweier Infektionen aufeinander,

meist die Wirkung der Malaria oder Rekurrens auf die Paralyse infolge reichen Beobachtungsmaterials — hat die Forscher stets lebhaft beschäftigt. Die Erklärungsversuche sind fast zahllos; das beweist, wie wenig über die Wirkungsweise bekannt ist trotz der ungeheuren Arbeit zur Erklärung dieser Frage.

Früher wurde vielfach die vorübergehende oder dauernde Unterdrückung einer Infektion durch eine andere auf einen Antagonismus im Sinne einer direkten Einwirkung der betreffenden Erreger bezw. ihrer Stoffwechselprodukte zurückgeführt. (Buchner 1890, Gabritschewsky und Maljutin 1893,

Emmerich und Löw 1899 u. a.) Diese Annahme hat sicher ihre Berechtigung für gewisse Fälle, wo in vitro ein ebenso starker Antagonismus zu konstatieren ist wie in vivo (etwa die Beeinflussung der pathogenen Darmflora durch das Bac. coli). Einen direkten Antagonismus wird man auch in den Fällen annehmen dürfen, wo die Wirkung der lebenden Erreger identisch ist mit der ihrer Filtrate oder der sterilisierten Kulturen (Pyocyaneus). Eine solche Auffassung stellt indessen keine hinreichende Erklärung dar für das Aufeinanderwirken verschiedener in den inneren Organen oder im Blutkreislauf lokalisierter Infektionen. Vieles, was anfangs als Bakterienantagonismus gedeutet wurde, stellte sich hernach als eine unspezifische Reizwirkung heraus, die ebenso gut durch andere Stoffe wie Sera, Bouillon u. a. erreicht werden kann. Diese Tatsache führte zur Aufstellung des Begriffes der unspezifischen Resistenzsteigerung (Pfeiffer und Issaeff 1894 u. a.) Um eine solche handelte es sich z. B. zweifellos in den Versuchen von Klein (1893) und Sobernheim (1893), die geglaubt hatten durch Spirillum Finkler, Bacillus coli, Bacillus prodigiosus, Proteus vulgaris und Bacillus typhosus eine Immunität gegen Cholera erzeugt zu haben, in Wirklichkeit aber nur — wie Pfeiffer und Issaeff bewiesen — eine unspezifische Resistenzerhöhung gesetzt hatten infolge einer durch die Injektion der Heterobakterien erzeugten Peritonitis. In einer klassischen Arbeit über Choleraimmunität bringen Pfeiffer und Issaeff (1894) exakte Beweise für die Richtigkeit ihrer Behauptung. Sie führen vor allem an, daß in den Klein-Sobernheimschen Versuchen der Schutz am zweiten Tage am ausgesprochensten war, am 10. Tage nur noch sehr schwach, während eine wahre Immunität zu ihrer Entstehung einer Reihe von Tagen bedarf und dann mindestens mehrere Monate lang sich erhält.

Dennoch unterliegt es keinem Zweifel, daß die verschiedenen Heterobakterien nicht allein eine unspezifische gemeinsame Wirkung auf den Organismus entfalten, denn Nukada und Kako (1930) konnten nachweisen, daß die mit verschiedenen Heterobakterien immunisierten Tiere 10—15 Tage nach der letzten Immunisierung ziemlich deutliche Schwankungen der Resistenz gegen Di.-Toxin zeigten. Daß auch die vitalen Kräfte der Heterobakterien bei der Einwirkung einer Infektion auf eine andere von Bedeutung sind, dafür spricht auch die von Klinikern oft gemachte Erfahrung, daß mit der Malariakur wesentlich bessere Erfolge erzielt werden als mit einer einfachen Fiebertherapie (Grütz).

Trautmann (1908) schloß aus dem wechselseitigen Auftreten von Spirillen und Trypanosomen, daß es möglicherweise lösliche Spirillenstoffe sind, die den chronisch rezidivierenden Verlauf der Nagana bewirken. Nachweisen konnte er diese Stoffe allerdings nicht, sondern lediglich die Tatsache fest-

stellen, daß die Trypanosomen später eine gewisse Widerstandskraft gegen die lösbaren Spirillenprodukte erlangen. Die lösbaren Produkte von toten Spirillen hatten keinerlei Wirkung auf die Trypanosomen. Die Annahme Trautmanns, daß die Trypanosomen sich an die auf sie einwirkenden Schädlichkeiten gewöhnten, ist durch Daels widerlegt worden. Im Gegenteil wurden die Trypanosomen sogar empfindlicher gegen die Spirochäten-Infektion. — Kudicke und seine Mitarbeiter denken bei der Einwirkung der Spirochaeten auf die Trypanosomiasis in erster Linie an einen durch die Infektion hervorgerufenen und durch das Fieber begünstigten Zerfall von Körpereiweiß des Wirtstieres. Die Bildung dieser unspezifisch parasitiziden Stoffe soll vor allem während der Krisis vor sich gehen. Denn wo es zu einem steilen Abfall der Spirochaetenzahl kam, war gewöhnlich auch eine Beeinflussung der Trypanosomen erkennbar. — Schreus glaubt bewiesen zu haben, daß es sich bei der wechselseitigen Beeinflussung von Rekurrens- und Naganainfektion um eine direkte Beeinflussung der Krankheitserreger handelt. Er zieht die Parallele zur Morgenroth'schen Depressionsimmunität, zumal die Depression der Virulenz schon für das nächstinfizierte Tier völlig geschwunden sein kann, wenn sich das Mischungsverhältnis der Antigene ändert. Da die beschriebenen Vorgänge stets nur in den ersten Tagen der Infektion deutlich hervortreten, hält Schreus eine Beteiligung des infizierten Körpers für unwahrscheinlich und folgert, daß die Vorgänge sich nur zwischen den beiden Erregern allein abspielen. Joseph sah keine Beeinflussung der Rekurrensrestspirochaeten durch eine 10 Wochen später gesetzte Naganainfektion und schließt daraus — auch bezüglich der Malariatherapie — daß der Erfolg auf eine allgemeinen Leistungssteigerung des Organismus zurückzuführen sei, als deren Teilerscheinung eine unspezifische Aktivierung der daniederliegenden Antikörperbildung auftritt. — Kawamura lehnt ebenfalls einen Antagonismus der Erreger ab. Die Tatsache, daß beide Erreger bisweilen nebeneinander im Blute vorkommen sowie die wechselseitige Beeinflussung der beiden Infektionen, teilweise im Sinne einer Abschwächung, teilweise im Sinne einer Verstärkung, sprechen dagegen. Er leugnet indessen nicht, daß auch der Anwesenheit der Rekurrenserreger selbst eine ausschlaggende Bedeutung zukommt; denn das Serum von Rekurrensmäusen beeinflußte die Trypanosomeninfektion ebenso wenig wie die Transplantation der Organe von mit Solganal geheilten Rekurrensmäusen. So blieb als alleinige Erklärung die Vermutung übrig, daß es sich um eine unspezifische Steigerung der spezifischen Immunitätsvorgänge handele. Dieser Ansicht schließt sich Grillo an. Den Mechanismus dieser stimulierenden Wirkung der Rekurrensinfektion auf die gegen Trypanosomen gerichteten Immunitäts-

vorgänge des Organismus denkt sich Grillo in der Form einer Beeinflussung des retikuloendothelialen Systems.

Was nun den Wirkungsmechanismus der Malaria bezw. Rekurrens speziell auf die progressive Paralyse anbetrifft, so wird man ihn sich nicht vorstellen dürfen im Sinne einer abtötenden Einwirkung der Malariaplasmodien bezw. Rückfallfieberspirochaeten auf die Syphilisspirochaeten. Jedenfalls konnte Forster bei zwei von drei mit Malaria behandelten Paralytikern Spirochaeten im Hirnpunktat nachweisen. In gleichem Sinne sprechen — worauf besonders Kawamura hinweist — die Befunde von Schloßberger und Prigge, Schloßberger und Wichmann, Nicolau, Kritschewski und Rubinstein, die im Tierversuch an syphilis- und frambösieinfizierten Kaninchen und Mäusen den Nachweis erbringen konnten, daß die Vitalität, vor allem die Virulenz der Syphilis- bezw. der Frambösiespirochaeten durch eine Nachimpfung der Versuchstiere mit Rekurrenserregern in keiner Weise beeinflußt wird. Die Rückfallfieberspirochaeten waren vielmehr bei syphilis- und frambösieinfizierten Kaninchen mehrere Wochen lang in den Schankern neben den Syphilis- bezw. Frambösieerregern festzustellen, ohne daß etwa ein beschleunigter Rückgang der Primäraffekte zu beobachten gewesen wäre.

Eine Rezeptorengemeinschaft zwischen Syphilis- und Rekurrensspirochaeten, an die auch schon gedacht wurde, darf nach den Untersuchungen von Hidaka und Schloßberger und Prigge als unwahrscheinlich gelten.

Indessen muß man annehmen, daß bei der Infektionsbehandlung der Syphilis die Steigerung der Körperwärme einen direkten schädigenden Einfluß auf die Spirochaeten ausübt. In diesem Sinne sprechen die Experimente von Weichbrodt und Jahnel, die durch Erhitzen von Kaninchen im Brutschrank die Syphilisspirochaeten zum Verschwinden und die Hodensyphilis dieser Tiere zur Heilung bringen konnten. Damit im Einklang stehen die Angaben von Wagner und Breinl, daß bei Schankerkaninchen nach Einimpfung von Rocky Mountain Spotted Fever-Virus, das zu einem 6—10 Tage lang anhaltenden Fieberanfall führt, ein rascher Rückgang der Primäraffekte erfolgt, wogegen das der Spotted Fever-Infektion nahestehende Fleckfieber, das beim Kaninchen fieberlos verläuft, ohne Einfluß auf den Verlauf der Syphilis war. Ein weiterer Beweis liegt in den Versuchsergebnissen von Schloßberger und Prigge sowie Schloßberger und Wichmann, daß die beim Kaninchen ohne Fieber verlaufende Rekurrensinfektion keine Wirkung auf die Syphilisschanker und die in diesen enthaltenen Erreger ausübt. Schloßberger und Prigge, Kawamura, Grillo und andere nehmen an, daß die Heilwirkung der Infektionstherapie in erster Linie auf die durch den Fieberprozeß bewirkte Steigerung der gesamten Lebensvorgänge und damit auch der Abwehrmaßnahmen

des Organismus zurückzuführen ist. Ihren Ausdruck findet diese Resistenzsteigerung häufig im Blutbild der mischinfizierten Menschen und Tiere (Schilling, Vinzent). Allerdings ist festzuhalten, daß die Infektionstherapie im allgemeinen nur einen Stillstand oder Rückgang der Lues zur Folge hat, aber keine Sterilisierung erzeugt (Breinl, Schmidt-Ott, Forster).

Da klinisch die Tatsache feststeht, daß in geeigneten Fällen die Einimpfung bestimmter Infektionserreger (Rekurrensspirochaeten, Malariaplasmodien) eine wesentlich intensivere Beeinflussung des syphilitischen (Schloßberger und Prigge) oder gonorrhoischen (Grütz) Krankheitsprozesses bewirkt als sonstige unspezifische Eingriffe, besteht weiterhin die Möglichkeit, derartige therapeutische Effekte durch einen Antagonismus der Infektionserreger zu erklären. Weichbrodt und Metzger nehmen z. B. an, daß bei der von ihnen gesetzten Mischinfektion von Malaria und Rekurrens die Erreger des Rückfallfiebers eine Depressionswirkung auf die Syphilisspirochaeten im Sinne Morgenroths auszuüben vermögen. Auch Schreus nimmt eine Depressionswirkung der Rekurrenserreger auf die Naganatrypanosomen an. Desgleichen glaubt Kawamura, daß die von ihm gesetzten Mischinfektionen von Erscheinungen beherrscht sind, die nach Morgenroth als Depressionswirkungen zu bezeichnen sind.

Lebenslauf.

Ich wurde am 25. Januar 1909 in Essen geboren und absolvierte in meiner Vaterstadt die städtische Mittelschule (Ostern 1924) und die städtische höhere Handelsschule (Ostern 1925). Dann war ich drei Jahre im Bürodienst der Stadtverwaltung Essen tätig und bestand Ostern 1928 an der Oberrealschule in Bonn a. R. das Abitur als Nichtschülerin. Daraufhin studierte ich in Bonn, Berlin und Freiburg i. B. Medizin. Im Herbst 1933 bestand ich an der Universität in Freiburg i. B. das ärztliche Staats- und mündliche Doktor-Examen. Während des Medizinalpraktikantenjahres arbeitete ich vom 28. Dezember 1933 bis 3. März 1934 an der Universitätsfrauenklinik zu Freiburg i. B., vom 5. März bis 28. Dezember 1934 auf der I. inneren Abteilung des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin.